Travail du Service et du Laboratoire de la Clinique médicale de l'hôpital Beaujon
(Professeur Ch. Achard, 1920-21)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE N° 42

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Charles GARDIN

Interne lauréat (médaille d'or) des Hôpitaux de Paris
Né à Sains (Nord), le 15 février 1889

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE

D'UNE

SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

QUI SERAIT RÉGULATRICE DE LA COMBUSTION DU SUCRE ET AURAIT UNE ACTION ANTIDIABÉTIQUE

Président : M. CH. ACHARD, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1923

42

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547516_0005

Travail du Service et du Laboratoire de la Clinique médicale de l'hôpital Beaujon
(Professeur Ch. Achard. 1920-21)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Charles GARDIN

Interne lauréat (médaille d'or) des Hôpitaux de Paris
Né à Sains (Nord), le 15 février 1889

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE D'UNE SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

QUI SERAIT RÉGULATRICE DE LA COMBUSTION DU SUCRE ET AURAIT UNE ACTION ANTIDIABÉTIQUE

Président : M. CH. ACHARD, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	LESGREZ
Bactériologie	DEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, LEJARS, HARTMANN, GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU, COUVELAIRE, JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOULLET	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBÉ HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique médicale

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage bénévole

1908-09. M. le Dr ŒTTINGER
M. le Dr MOUCHET

Externat

1909-10. M. le Dr SICARD
M. le Dr LŒPER
1910-11. M. le Dr ENRIQUEZ
1911-12. M. le Professeur CARNOT

Internat (provisoire)

1912-13. M. le Dr ROUBINOVITCH

Internat (titulaire)

1913-14. M. le Dr LE NOIR
1914-20. M. le Professeur CARNOT
M. le Dr PARMENTIER
M. le Dr MACAIGNE
1920-21. M. le Professeur ACHARD
1921-22. M. le Dr GUILLAIN

Internat (médaille d'or)

1922-23. M. le Dr MILIAN
M. le Professeur BEZANÇON

A MON MAITRE
AU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES
DE PHYSIOLOGIE (1914)

M. le Dr LANGLOIS

Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine
Professeur au Conservatoire des Arts et Métiers
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DE CONFÉRENCES

M. le Dr BRULÉ

M. le Dr MARTIN

A MES COLLABORATEURS

MM. HENRI CARRION et CH.-O. GUILLAUMIN

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE

D'UNE

SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

QUI SERAIT RÉGULATRICE DE LA COMBUSTION DU SUCRE ET AURAIT UNE ACTION ANTIBIABÉTIQUE

INTRODUCTION

§ 1. — Place occupée par les recherches opothérapiques dans l'histoire des études diabétiques depuis 1892 jusqu'à nos jours.

En 1889 von Mering et Minkowski découvraient que l'ablation complète du pancréas produit un diabète mortel en deux ou trois semaines et par là différent du diabète humain le plus commun. Hédon, puis Minkowski montraient, peu de temps après, que l'ablation incomplète de la glande produit une maladie moins grave — qu'on appelle en Allemagne diabète de Sandmeyer — qui a toutes les nuances du diabète humain ; ces nuances énumérées par ordre de gravité croissante sont : 1° la glycosurie seulement alimentaire ; 2° le diabète chronique léger (hyperglycémie et glycosurie modérées) ; 3° le grand diabète avec hyperglycémie et glycosurie intenses, quotient respiratoire fixé à 0,7 et le trouble des autres métabolismes se traduisant par l'hyperazoturie, l'acétonurie, l'amaigrissement excessif et l'évolution rapide vers la mort.

En 1892 Minkowski et Hédon publient, indépendamment l'un de l'autre, l'expérience de la greffe sous-cutanée de la queue inférieure du pancréas : elle montre

que le diabète qui suit l'ablation du pancréas est évité si l'on a auparavant greffé sous la peau du ventre la queue inférieure du pancréas ; que si on vient ensuite à enlever le greffon, le diabète habituel éclate.

Ainsi à la fin de l'année 1892 il était acquis que c'est le défaut de sécrétion interne du pancréas qui produit le diabète expérimental du chien (1).

L'hypothèse féconde était dès lors la suivante : « Le diabète humain est dû, lui aussi, au déficit de la sécrétion interne du pancréas ; l'effort thérapeutique doit consister à suppléer à cette déficience endocrine, à trouver un procédé pratique d'opothérapie pancréatique ».

On imaginerait volontiers que, depuis 1892 jusqu'à 1922, tous les chercheurs qui se sont occupés du diabète ont été uniquement préoccupés de réaliser cette opothérapie qui doit guérir les diabétiques. Or il n'en a pas été ainsi. Est-ce donc que pendant trente ans on ne s'est presque pas occupé du diabète? Certes non : il n'y a pas de maladie dont on se soit occupé davantage. Mais les efforts ont été dépensés — et continuent à se dépenser — à l'étude de la physiopathologie du diabète et du trouble chimique de la nutrition qui produit cet état ; on dirait qu'on n'a pas pensé que, le jour où serait achevée la découverte de l'opothérapie pratique du diabète, tout ce labeur perdrait son intérêt médical, parce qu'un médecin n'étudie pas la physiopathologie d'une maladie qu'il peut guérir, il la guérit.

Pendant que la majorité des médecins et des physiologistes, qui ont étudié le diabète dans les trente dernières

1. Hédon cependant, par un admirable excès de rigueur scientifique, ne s'est cru tout à fait débarrassé de l'objection nerveuse de Pflüger que le jour où (1911) il obtint la régression du diabète en intercalant la queue inférieure du pancréas prêtée par un chien normal sur le trajet des vaisseaux spléniques d'un chien dépancréaté et faisant ainsi bénéficier ce chien diabétique du perfusat qu'il avait fait avec son propre sang à travers le morceau de pancréas qui lui était prêté.

années, le faisaient en biochimistes et comme s'il ne s'était rien passé entre 1889 et 1892, la minorité gardait présente à l'esprit l'hypothèse de 1892 ; mais cette hypothèse était devenue le germe d'une véritable guerre de religion. Les histologistes bataillaient pour savoir quelle partie de la glande pouvait être l'origine de la sécrétion interne antidiabétique : Laguesse soutenait brillamment l'origine insulaire, langerhansienne ; mais le parti acineux était aussi bien garni que le parti langerhansien et naturellement il y avait de bonnes âmes qui adoptaient une théorie mixte (Pende, Vincent). L'importance pratique, médicale, de cette querelle était minime et le moins qu'on en puisse dire est qu'elle mettait « la charrue avant les bœufs ».

Les anatomopathologistes n'ont pas moins bataillé sur l'îlot de Langerhans. Suivant leur tempérament, ils trouvaient de graves lésions insulaires dans le pancréas des diabétiques (Weichselbaum, Gellé, Heiberg, Allen...) ou n'en trouvaient guère (Gentès, Yoneway et Oertel, Gutmann, Thoinot et Delamare, Labbé, Carnot...). Ce genre de recherches a fait beaucoup de tort à l'exploitation de l'hypothèse de Minkowski-Hédon, car bien des gens se sont laissé ébranler dans leur foi par la soi-disant absence de lésions insulaires chez les diabétiques ; aujourd'hui la preuve anatomopathologique n'est plus à la mode, on s'en méfie et l'on est prêt à s'en passer ; et l'on peut dire que toute l'énergie dépensée dans ce prétendu contrôle anatomopathologique de l'hypothèse pancréatique interne a été dissipée en pure perte.

Quant à ceux qui, en nombre relativement petit, sont restés dans la recherche opothérapique, ou bien ils ont été dès l'abord malheureux et aussitôt découragés (c'est la majorité, — et ils ne se sont pas tous déclarés), — ou bien assez heureux et peu persévérants (on les retrouvera plus loin), ou bien encore ils étaient voués à être malheu-

reux : le type le plus illustre de cette dernière variété est Pflüger qui a pu mourir en 1910 sans être converti à la théorie endocrine du diabète.

Ainsi l'étude de l'opothérapie pancréatique interne a relativement peu progressé depuis 1892, parce qu'on s'est en réalité peu porté vers elle et qu'on ne s'y est pas attaché avec une grande persévérance. L'exemple d'un chercheur plus heureux, dont les essais publiés sont postérieurs à ceux que j'ai faits, semblerait prouver ce que j'avance : Macleod, le physiologiste réputé de Toronto, qui avait étudié pendant de longues années la physiopathologie du diabète, en est arrivé en 1922, avec ses élèves Banting, Best, Collip, Noble, Hepburn et Latchford, à reprendre la recherche de la sécrétion interne du pancréas ; son étude poussée avec plus d'énergie que les recherches antérieures lui permet déjà d'utiliser avec succès l'extrait pancréatique pour le traitement des malades diabétiques.

§ 2. — Origine de mes recherches

Pendant l'année d'internat que je passai chez lui du 15 février 1920 au 15 février 1921 M. le Prof. Ch. Achard m'engagea à poursuivre les essais opothérapiques qu'il avait affectués sur le chien avec la collaboration de Desbouis, Ribot, Léon Binet ; il s'agissait de modifier la nature de l'extrait qu'il avait employé avec succès, la macération fraîche de pancréas en eau salée physiologique.

J'avais la chance de n'être pas alors au courant de l'histoire décourageante de la plupart des recherches opothérapiques faites antérieurement ; je connaissais les expériences de M. Achard avec la macération fraîche de pancréas, l'expérience de Knowlton et Starling avec la décoction de pancréas (j'ignorais heureusement leur rétractation), les expériences de transfusion de Hédon,

de parabiose de Forschbach, celles de Carlson et Drennan sur la chienne dépancréatée à la fin de la gestation, celles de de Meyer avec l'extrait de pancréas chauffé à 115 degrés et par la confrontation de ces expériences je me formai l'hypothèse de travail que la sécrétion interne du pancréas est un cristalloïde (dialysable, absorbable), thermostable, soluble dans l'eau.

Je priai mon ami M. Henri Carrion de me fabriquer une décoction de pancréas frais à peu près neutre, injectable, que j'étais décidé à essayer sur l'homme parce qu'il est pour cet essai bien supérieur au chien.

Quant au choix du test de l'activité de mon extrait, il m'était en quelque sorte dicté par l'entraînement, que j'avais acquis pendant le premier semestre de l'année, à mesurer les échanges gazeux, le quotient respiratoire, la glycémie et leurs variations simultanées chez le diabétique après ingestion de glucose. Ce test n'était d'ailleurs que la synthèse de procédés d'étude employés isolément depuis 1912 dans le service de M. Achard par Desbouis puis par Rouillard, Desbouis étudiant isolément soit le quotient respiratoire, soit le métabolisme gazeux, soit l'association des deux, Rouillard isolément la glycémie : je décidai d'étudier les variations simultanées de la glycémie, du quotient respiratoire et du métabolisme gazeux sous l'influence de l'injection intraveineuse de mon extrait pancréatique bouilli ou de son ingestion, associée ou non à l'ingestion de glucose.

Ce sont ces expériences que je relate plus loin.

Elles ont déjà été communiquées dans un mémoire que j'ai remis le 3 décembre 1921 à l'Assistance publique de Paris pour le concours des prix de l'Internat. Les circonstances ne m'ont pas permis de poursuivre ces recherches depuis le 15 février 1921, mais je m'en console aisément quand je vois comme elles ont été brillamment dépassées par l'école de Toronto sous la direction du professeur J. J. R. Macleod.

CHAPITRE PREMIER

REVUE DES PROCÉDÉS DE RECHERCHE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

Pour démontrer directement qu'il sort du pancréas une substance régulatrice de la glycolyse, il s'offre deux procédés et il ne s'en offre que deux : l'un est parfait mais peu pratique, l'autre imparfait mais pratique.

Le procédé parfait consiste à rechercher la substance antidiabétique dans les liquides issus du pancréas, sang ou lymphe, ce qui revient à dire, dans le sang de la veine pancréatique, de la veine cave inférieure, du cœur droit ou même de la grande circulation, enfin dans la lymphe du canal thoracique.

Le procédé imparfait consiste à rechercher cette substance dans le pancréas lui-même. Ce procédé est pratique parce qu'on opère sur la source même du produit, qu'on a des chances de l'y trouver en concentration bien plus forte que dans les liquides issus du pancréas. Mais ce procédé est imparfait s'il n'est pas contrôlé par le premier, car il est évident qu'il ne suffit pas de trouver dans le pancréas une substance glycolysante pour affirmer que le pancréas lance dans la circulation cette substance glycolysante ; il faut la surprendre au moment où elle entre dans la circulation, c'est-à-dire dans le sang et la lymphe issus du pancréas.

Pourtant dans cette recherche on doit écouter l'enseignement qui sort de l'histoire physiologique de l'adrénaline et se mettre en garde contre un excès de rigueur. En effet il a été facile de trouver dans la glande surrénale

(où sa concentration serait de 1/16.000) un produit hypertenseur; il a été possible de le déceler dans le sang de la veine surrénale (où sa concentration est estimée entre 1 millionième et 1 cinq millionième), il est encore actuellement impossible de le découvrir dans le sang du cœur droit, à plus forte raison dans le sang de la grande circulation. Or, faute de cette preuve directe généralisée, la notion d'une sécrétion interne hypertensive, autrement dit d'une fonction angiotonique des surrénales, a failli disparaître. L'adrénaline s'est entendu traiter par Gley et Quinquand de « produit d'excrétion sans influence physiologique habituelle ». Pourtant les récentes expériences de Tournade et Chabrol paraissent avoir rendu certaine vie à cette fonction des surrénales et de l'adrénaline. L'histoire en est là, mais dès maintenant elle nous montre comment, en l'absence de la preuve directe, on pourrait méconnaître une fonction endocrine en opposant un excès de rigueur d'apparence scientifique au *consensus omnium* de faits physiologiques, pathologiques et pharmacologiques qui prouvent indirectement l'existence de cette fonction.

C'est dire qu'on s'estimera content de trouver dans le pancréas un produit d'action glycorégulatrice, antidiabétique, même s'il est difficile ou impossible par les procédés actuels de le déceler dans les liquides issus de cette glande, sang ou lymphe.

§ 1. — Recherche de cette sécrétion en dehors du pancréas

Les essais de recherche du produit antidiabétique dans les liquides issus du pancréas sont peu nombreux.

Sang de la veine pancréatique. — Hédon transfuse au chien dépancréaté une quantité relativement faible de sang veineux pancréatique de chien normal. Mêlant ensuite la

technique de la transfusion et celle de la perfusion, Hédon intercale une languette de pancréas, non isolée de son prêteur, sur les vaisseaux spléniques d'un chien diabétique et fait profiter ce chien de la perfusion qu'il a faite avec son propre sang à travers la glande prêtée. Le même expérimentateur injecte le sérum de sang veineux pancréatique dans une veine de la grande circulation, dans le péritoine et dans la rate.

Alexander et Ehrmann injectent dans une veine de la grande circulation d'un animal dépancréaté du sang veineux pancréatique prélevé aux divers moments de la digestion.

Perfusat de pancréas.— Clark perfuse un pancréas isolé au liquide de Ringer-Locke ; il recueille ce perfusat et l'ajoute en quantités variables au liquide qui circule à travers un cœur isolé.

Sang de la grande circulation. — Hédon remplace toute la masse sanguine d'un chien dépancréaté par du sang de chien normal. Le même expérimentateur injecte dans une branche de la veine porte d'un chien diabétique une petite quantité de sérum de sang artériel normal.

Drennan, sur le conseil de Carlson, injecte 150 centimètres cubes de sang frais défibriné de chien normal à des chiens dépancréatés.

Murlin et Kramer transfusent 200 grammes de sang de chien normal au chien dépancréaté.

Lymphe du canal thoracique. — Lépine, Falta, Biedl et Offer, Rouillard, Kumagai et Osato recueillent de la lymphe du canal thoracique (cette récolte peut être augmentée par des injections lymphagogues d'eau salée hypertonique de peptone, d'extrait aqueux de moule ou de pilocarpine qui donne une lymphe riche en amylase).

§ 2. — Recherche de cette sécrétion dans le pancréas

La recherche de la substance antidiabétique dans le pancréas même a été faite d'abord par le procédé très simple de l'ingestion de pancréas cuit ou cru, par le lavement d'émulsion de pancréas frais haché, enfin, — et c'est ici que commence le progrès, — par l'emploi des extraits aqueux ou alcooliques de glande fraîche ou même par des décoctions de pancréas.

Pour arriver à séparer le produit de sécrétion interne de la sécrétion externe, divers procédés ont été mis en œuvre.

I. — La méthode la plus simple consiste à séparer dans l'extrait même les deux sécrétions mélangées, en supposant que l'incrétion est thermostable et en chauffant l'extrait total à 70 degrés pendant une demi-heure ; à cette température tous les ferments digestifs de la glande sont détruits. C'est ce procédé qui a été le plus souvent employé.

II. — Un autre principe méthodique consiste à faire le triage des deux sécrétions avant même que de les extraire, en s'adressant à des glandes sélectionnées, aussi purement endocrines que possible. Il y a plusieurs manières de poursuivre cette séparation anatomique :

1° On peut ne faire extrait que de la queue du pancréas où la « densité » des îlots serait plus grande que dans le reste du pancréas.

2° On peut chercher dans la série animale un être chez qui la glande interne soit séparée de l'externe : ainsi Diamare et Kuliabko ont trouvé chez des poissons téléostéens tels que le Lophius piscatorius et le Scorpaena scropha la possibilité d'isoler les îlots de la substance acineuse. Rennie a vérifié ce fait et avec Fraser a eu l'idée de l'utiliser en faisant ingérer du tissu insulaire de poisson à des diabétiques ou en leur injectant des extraits, bouillis ou non, de ce tissu.

3° On peut encore chercher à dissocier la glande endocrine de l'exocrine en faisant s'atrophier l'exocrine par la ligature de ses canaux excréteurs. Schulze puis Ssobolew ont montré que cette ligature fait dégénérer le tissu acineux et conserve relativement bien le tissu néséen. Pourtant cette possibilité est mise en doute par Scott et par Allen. La preuve que la ligature ne conserve pas seulement le tissu insulaire dans son aspect

histologique à peu près normal mais conserve également la fonction endocrine est fournie par les expériences suivantes : *a*) quand on lie les canaux excréteurs le diabète ne s'établit pas mais il apparaît aussitôt qu'on enlève la glande réduite au tissu langerhansien (Schulze, Ssobolew) ; *b*) quand on lie le Wirsung le pouvoir glycolytique du sang *in vitro* est augmenté le lendemain et la glycémie est abaissée (Lépine) ; *c*) la ligature du Wirsung chez le chien produit à partir du troisième ou quatrième jour une augmentation du pouvoir glycolytique *in vivo* : celle-ci se traduit, après injection intraveineuse de dextrose par une augmentation de glycémie beaucoup moindre qu'elle n'était avant l'opération pour l'injection du même sucre en même quantité (Rouillard).

Ce procédé de la glande rendue purement endocrine, ou procédé de la glande dégénérée, qui n'avait pas réussi entre les mains de Scott, vient d'être employé avec succès par Banting et Best.

4° On peut encore utiliser le pancréas de fœtus au moment où la glande trypsinogène n'est pas fonctionnellement développée (Ibrahim) et où la glande langerhansienne est déjà bien développée, par exemple dans la deuxième moitié ou le dernier tiers de la gestation. Les études de Aron ont montré en effet que le tissu insulaire fonctionnel est développé quand le glycogène apparaît dans le foie. On sait d'autre part que le placenta maternel est très riche en glycogène et que le fœtus, à en juger par les échanges respiratoires (Bohr et Hasselbalch) doit posséder un métabolisme sucré très actif. D'ailleurs on a pu avoir une preuve directe de cette grande activité endocrine du pancréas fœtal par la capacité que celui-ci peut avoir de contrebattre et de tenir en échec le diabète de la mère (cf. les expériences de Carlson et Drennan, confirmées par Lafon : absence de diabète chez la chienne dépancréatée à la fin de la gestation ; diabète dès la mise bas ou l'extraction césarienne

des petits ; et encore le fait rapporté par Dubreuil et Andérodias d'une hypertrophie énorme des îlots de Langerhans chez un fœtus issu de mère glycosurique).

Banting et Best se sont adressés à la glande fœtale pour obtenir un extrait d'action antidiabétique plus grande.

5° On pourrait imaginer d'autres procédés d'enrichissement de la glande pancréatique en produit antidiabétique.

Ainsi on pourrait préparer le donneur futur, dès le début de sa vie, par une alimentation très riche en saccharides, qui stimule la fonction néséenne. En effet il est vraisemblable que l'hyperglycémie est l'excitant normal de la glande langerhansienne : à l'appui de cette hypothèse vient l'observation plus haut citée de Dubreuil et Andérodias, celles de Marrassini qui déterminait chez le lapin l'hypertrophie des îlots avec atrophie des acini par une ingestion prolongée de dextrose allant jusqu'à la glycosurie, celles de Diamare qui par le même procédé chez la grenouille et le cobaye augmentait la richesse des cellules insulaires en granulations fuchsinophiles ; mais Ssobolew, Lépine, Adelheim ont fait une constatation contraire et Laguesse a montré que le jeûne produit chez le pigeon la multiplication des îlots. Il est vraisemblable que l'hyperglycémie artificielle est l'excitant qui convient à la glande jeune et vigoureuse, tandis que le jeûne (Allen) et la sous-alimentation (Laguesse) fortifient la glande endocrine affaiblie, comme est celle de l'homme diabétique.

On pourrait encore essayer de préparer le donneur futur dès sa vie intrautérine en mettant à profit l'observation de Dubreuil et Andérodias et celle de Carlson et Drennan, On dépancréaterait totalement ou partiellement l'animal gravide dans la deuxième moitié de la gestation, de manière à hypertrophier le tissu insulaire dans les pancréas des fœtus. On pourrait même, s'ils

sont viables, tenter d'entretenir les animaux issus de mère diabétique dans leur entraînement antidiabétique en leur donnant une alimentation hypersucrée : on combinerait ainsi l'expérience de Dubreuil et Andérodias et celle de Marrassini pour réaliser la culture intensive du tissu endocrine et créer des géants endocrines pour l'usage pharmacologique.

Voici, résumés dans l'ordre chronologique, les procédés d'extraction qui ont été employés dans les recherches d'opothérapie pancréatique les plus intéressantes.

Lépine prépare ses extraits soit par la méthode de Raphaël Dubois, de la dialyse chloroformique (qui lui donnait plutôt un suc qu'un extrait) ; soit par macération dans l'alcool de l'organe broyé, puis filtration, évaporation et reprise du résidu par l'eau. Il a aussi utilisé l'extrait bouilli et même porté à 115°.

Cohnheim tire ce qu'il appelle l'activateur pancréatique d'abord du suc de presse du pancréas, ensuite du pancréas de chat chauffé qu'il traite par l'alcool.

Hall a employé les mêmes extraits pour contrôler les expériences de Cohnheim.

De Meyer, Vandeput broient le pancréas frais de chien dans de l'eau salée physiologique, chauffent à 70° pendant trente minutes pour détruire les ferments de sécrétion externe et filtrent. De Meyer a aussi utilisé l'extrait porté à 115°.

Zuelzer tire ce qu'il appelle le pankreashormon du suc de presse de pancréas de chien ou de cheval prélevé sur l'animal vivant, au point culminant de la digestion, et désalbuminé par l'alcool assez pour donner à peine la réaction du biuret ; il essaie de le conserver dans l'eau salée à 4 o/o.

Scott n'a pas réussi à atrophier les acini électivement par ligature des canaux excréteurs, pour se débarrasser de la sécrétion externe. Il évite le chauffage, l'oxydation et l'action des ferments externes sur l'incrétion qu'il suppose sensible à ces trois agents. Il essaie d'abord un extrait alcoolique au 1/10, qu'il évapore au moment de l'emploi, pour le dissoudre dans l'eau salée à 0,85 o/o ; mais cet extrait est trouvé toxique et inactif. Il prépare ensuite un extrait

aqueux dépouillé des substances hypotensives, c'est-à-dire de tout ce qui est soluble dans l'alcool. Il broie le pancréas avec du sable et de l'alcool chauffé à 40°, il ajoute de l'alcool jusqu'à 85 o/o puis laisse macérer trois jours à 35-40°, puis évapore dans le vide, extrait dans 150 centimètres cubes d'alcool absolu à 38° pendant quelque temps, décante et extrait le résidu pendant une heure vingt, avec de l'eau acidulée par l'acide acétique; il filtre vite, évapore dans le vide, recouvre le résidu d'alcool absolu et le conserve ainsi ; au moment de l'emploi il rejette l'alcool et le remplace par vingt centimètres cubes d'eau salée ; la solution se fait facilement, bien qu'elle ait un aspect colloïdal.

Knowlton et Starling font une décoction de pancréas dans le liquide de Ringer; de l'acide chlorhydrique est ajouté pendant l'ébullition et neutralisé ensuite.

Murlin et Kramer préparent un extrait de pancréas de vache à la manière de Knowlton et Starling. Ils préparent de la même manière un extrait mixte avec du pancréas et de la muqueuse duodénale de chien, en supposant que la sécrétine exerce une action favorable sur la sécrétion interne du pancréas. Ils l'emploient en injections de 150 centimètres cubes dans la veine du chien dépancréaté.

Achard avec Desbouis d'abord, puis avec Ribot et Léon Binet, emploie une macération de douze à vingt-quatre heures à la glacière d'un pancréas de chien haché dans 50 centimètres cubes d'eau salée plysiologique ; il en fait des injections intraveineuses au chien.

Kleiner fait ce qu'il appelle une émulsion de pancréas : un pancréas frais de chien est haché finement, mêlé à trois ou quatre fois son poids d'eau distillée stérile. Après séjour de une heure à vingt heures à la glacière, cette macération est pressée à travers la gaze. Le liquide exprimé, non filtré, est mêlé à 5 volumes d'eau salée à 0,9 o/o ; on a alors une émulsion faiblement acide ou neutre. L'injection est faite dans la veine de l'animal, très lentement (une heure environ).

Thompson utilise l'extrait bouilli.

Cammidge, Forsyth et Howard broient le pancréas frais du chien avec du sable dans du liquide de Locke, centrifugent, décantent le liquide clair qu'ils injectent au chien.

Paulesco extirpe aseptiquement le pancréas d'un chien jeune vigoureux de 8 à 12 kilos ; il le broie dans un broyeur Latapie stérilisé, ajoute au hachis dix fois son poids d'eau

distillée stérile, agite et porte à la glacière. Après vingt-quatre heures il filtre sur compresses de tarlatane et ajoute au filtrat 7 pour 1.000 de NaCl. Il fait l'injection intraveineuse au chien à la vitesse de 100 centimètres cubes en quinze à vingt minutes.

Banting et Best font des extraits divers: 1° d'abord un extrait alcoolique de pancréas épuisé, mais ils le trouvent toxique et le rejettent, 2° un extrait de pancréas dégénéré, c'est-à-dire prélevé sept à dix semaines après la ligature des canaux excréteurs : l'organe est traité aussitôt après son prélèvement par de la solution de Ringer glacée neutre ou légèrement acide : cet extrait n'est pas toxique ; 3° ils essaient de fabriquer un extrait plus riche en substance active en s'adressant au pancréas de veau au cinquième mois de son développement fœtal, c'est-à-dire dans un moment où la glande à sécrétion interne est supposée active et la glande à sécrétion externe encore inactive. Leur extrait est neutre. en eau salée ; 4° le dernier procédé, auquel ils paraissent s'être arrêtés pour la fabrication en grande quantité, consiste à employer le pancréas de bœuf adulte (ou brebis ou porc) et à purifier l'extrait par des précipitations alcooliques fractionnées suivant une technique élaborée par Collip.

CHAPITRE II

REVUE DES TESTS DE L'ACTIVITÉ ANTIDIABÉTIQUE

Si l'on ne s'est pas mis en frais pour varier les procédés d'extraction, on a montré plus d'ingéniosité pour mettre à l'épreuve l'activité glycotransformatrice (lytique ou polymérisante) et antidiabétique des extraits et des liquides naturels issus du pancréas (sang ou lymphe).

Les premiers tests biologiques employés furent *in vitro*, puis vinrent ceux sur organes isolés, enfin ceux sur l'organisme entier du chien ou de l'homme.

Les tests *in vitro* qui furent mis en œuvre d'abord sont les derniers que l'on soit tenté d'utiliser aujourd'hui. Il n'est plus question de prendre pour test de l'activité antidiabétique du liquide étudié son action sur la fermentation alcoolique ou bien encore la décomposition ou la polymérisation du sucre par un suc de muscles. Il est à peine question aujourd'hui de prendre pour test l'accroissement du pouvoir glycolytique du sang *in vitro* ; du moins on n'y aurait recours que par surcroît, en se disant que si l'épreuve était négative elle ne signifierait rien d'utile.

Dès qu'on abandonne les épreuves *in vitro* on se rapproche de la vraisemblance physiologique. On commence par l'étude des organes isolés et de la consommation qu'ils font du sucre quand on les perfuse avec et sans liquide pancréatique. Mais on verra plus loin comme ces épreuves peuvent être dangereuses et offrent de bien plus grandes difficultés non seulement d'exécu-

tion mais aussi d'interprétation que les épreuves où l'on arrive enfin et qui portent sur l'organisme entier.

L'activité du liquide pancréatique introduit dans l'organisme par les voies veineuse, sous-cutanée ou digestive est enfin jugée à la modification qu'il apporte à l'état diabétique lui-même, constitué essentiellement par les manifestations suivantes : hyperglycémie, glycosurie, diminution d'utilisation du glucose (fixation et consommation), secondairement hyperazoturie, acétonurie. Comme il serait d'une pratique difficile d'envisager dans cette épreuve le diabète sous toutes ses faces à la fois, on voit les expérimentateurs fixer leurs regards sur l'une d'elles pour en suivre les variations sous l'influence des liquides étudiés. Ils ont choisi de préférence la glycosurie qui est le trouble le plus accessible — et le plus mauvais guide en la matière — parce qu'on n'est pas fixé sur la part du rein et peut-être aussi du plasma dans la glycosurie. Par un progrès sensible dans le choix des tests on s'est adressé, en amont du rein à l'hyperglycémie : sa diminution relevée en même temps que celle de la glycosurie nous permet de penser à une action antidiabétique. Mais pour savoir si cette action est une consommation de sucre ou une transformation en sucre polymérisé ou masqué, il faut y adjoindre autre chose, à savoir une preuve de consommation du sucre, c'est-à-dire une élévation de quotient respiratoire et un accroissement d'échanges gazeux, ce qui est la preuve directe ou une diminution de l'hyperazoturie et de l'acétonurie qui en est la preuve indirecte.

Voyons quel emploi a été fait de ces divers principes de tests, *in vitro*, *in vivo* en viscère isolé, enfin dans l'organisme animal ou humain diabétique et normal.

Accroissement de la fermentation alcoolique. — Lépine et Martz expérimentent qu'un fragment bouilli de pancréas extirpé après excitation des nerfs correspondants favo-

rise beaucoup plus la fermentation alcoolique qu'un fragment extirpé avant l'excitation.

Lépine et Boulud trouvent que la lymphe thoracique recueillie après excitation des nerfs pancréatiques favorise plus la fermentation alcoolique que la lymphe recueillie avant cette excitation.

Vahlen dit avoir tiré du pancréas une substance qui accélère beaucoup la fermentation alcoolique.

Ces effets accélérants sur la fermentation alcoolique, même s'ils ne sont pas dus seulement à un effet de bactéries, de substances alcalines, de phosphates etc... ne prouvent pas grand' chose sur la question de la glycolyse *in vivo* qui n'est pas une fermentation alcoolique.

Accroissement du pouvoir glycolysant d'un suc de muscles. — Cohnheim expérimente que le suc de muscle seul diminue le pouvoir réducteur d'une solution de dextrose à 2 o/o de o à o,021 o/o tandis que le mélange de ce suc avec l'extrait pancréatique diminue le pouvoir réducteur de o,35 à o,84 o/o dans le même temps. Les expériences de Cohnheim ont été souvent répétées ; confirmées par Hall, Sehrt, infimées par Claus et Embden, Rahel Hirsch, de Meyer, Nanking.

On a objecté à ce procédé de recherche : 1° que les microbes étaient les agents de la glycolyse, mais l'expérience a été refaite aseptiquement et antiseptiquement par Hall avec le même resultat ; 2° que le glucose n'est pas lysé mais polymérisé (Levene et Meyer). Mais on peut supposer avec Crofton que l'effet serait problablement lysant si on employait le dextrose à une concentration physiologique par exemple 2 o/oo au lieu de 2 o/o ; il n'est pas invraisemblable de penser que la même substance glycorégulatrice puisse être tantôt lysante, tantôt polymérisante suivant la concentration du sucre dans le milieu où elle agit.

Accroissement du pouvoir glycolytique du sang « in vitro ». — Lépine a constaté que le sang de la veine pancréatique a un pouvoir glycolytique plus fort que celui de la veine jugulaire et ce pouvoir augmente après la faradisation des nerfs qui accompagnent l'artère pancréaticoduodénale.

Ce phénomène peut s'expliquer par la présence d'un produit glycolysant venu du pancréas mais, comme l'hémoglycolyse *in vitro* est très sensible à l'alcalinité, les partisans

de la théorie alcaline (Ehrmann et Wolf, Murlin et Sweet) invoqueront le phénomène observé par Lépine à l'appui de leur hypothèse de la sécrétion par le pancréas d'un produit endocrine alcalin et de son rôle de régulateur de l'alcalinité sanguine.

Lépine dans une vingtaine de cas a étudié l'action sur le pouvoir glycolytique du sang *in vitro* de l'injection intraveineuse de suc ou d'extrait de pancréas ou de pancréatine en suspension dans l'eau (0 gr. 10 dans 80 cmc. d'eau par. exp.) chez des chiens normaux ; au bout de quelques heures toujours l'hémoglycolyse (et la glycolyse générale) sont très augmentées et cet effet dure souvent plus de deux jours tandis que l'injection de sucs on extraits d'autres organes n'exalte la glycolyse que pendant un jour. Parfois dans une première phase on observe une diminution de ce pouvoir.

Vandeput a trouvé que l'addition d'un extrait aqueux de pancréas rapproche de la valeur normale le pouvoir glycolytique du sang d'un chien dépancréaté (qui du 3e au 5e jour après l'opération est 6 à 8 fois plus petit qu'à l'état normal). Mais à la fin de la deuxième semaine l'extrait pancréatique n'exerce plus son pouvoir activant.

De Meyer accroît le pouvoir glycolytique du sang et du plasma débarrassé de toutes ses cellules par l'addition d'extrait pancréatique, même chauffé à 115 degrés.

Banting et Best trouvent au contraire que leur extrait alcoolique de pancréas, d'activité antidiabétique éprouvée par ailleurs, n'augmente pas l'activité glycolytique du sang *in vitro*.

Accroissement de la consommation de sucre d'un cœur isolé. — Clark a montré que le cœur de mammifère isolé touche peu au glucose d'un perfusat de Ringer-Locke ; mais si ce perfusat a auparavant traversé un pancréas pendant quinze à vingt minutes, le cœur fait disparaître du glucose de deux manières, en le consommant surtout, en le polymérisant un peu : par exemple en quatre heures il lyse deux milligrammes par gramme (au lieu de 0, 7 avant la traversée pancréatique). — L'objection de contamination microbienne du perfusat n'a pas de valeur ici parce que l'auteur y a pris garde et que ses expériences sont courtes. Quant à l'objection alcaline elle pourrait être invoquée par ceux qui soutiennent que le pancréas est une glande alcaligène et augmente la C_{OH} du liquide qui l'irrigue.

Hepburn et Latchford ont trouvé que l'extrait de Banting et Best augmente beaucoup la consommation de glucose par le cœur isolé quand on l'ajoute au liquide sucré de perfusion.

Accroissement de la consommation de sucre d'un cœur isolé d'animal dépancréaté. — Knowlton et Starling ont observé que le cœur d'un chien normal, isolé avec ses poumons et perfusé avec du sang hirudiné à pression normale, consomme 4 milligrammes de glucose par gramme et par heure, et que le cœur de chien diabétique n'en consomme presque pas. Le cœur normal perfusé au sang de chien dépancréaté utilise de moins en moins le glucose à mesure que l'expérience se prolonge et ses contractions se ralentissent peu à peu ; mais qu'on vienne à le perfuser avec du sang normal il utilise des quantités croissantes de glucose. Si on ajoute au sang diabétique un extrait bouilli de pancréas le cœur se remet à utiliser le glucose et à battre normalement. Mais Starling et Patterson ont infirmé le résultat de cette expérience : Starling ne tenait pas compte de la réaction du liquide de perfusion. Or l'alcalinité accroît beaucoup la glycolyse et il vaut mieux employer le cœur de lapin que le cœur de chien parce que ce dernier a une teneur en glycogène très variable et que le cœur paraît utiliser son glycogène avant le glucose du perfusat (Cruickshank et Patterson). De plus il importe de faire comme dans les expériences de Clark la part de la lyse véritable et celle de la polymérisation.

Diminution de la glycosurie. — *Sang.* — Hédon obtient par l'injection intraportale de sérum de sang veineux pancréatique une diminution de la glycosurie chez des chiens incomplètement dépancréatés, mais il obtient le même effet avec le sérum de sang artériel de la grande circulation ; la glycosurie n'est pas atténuée par l'injection de sérum pancréatique dans une veine de la grande circulation ou dans le péritoine ou dans la rate. De même Alexander et Ehrmann n'ont pas diminué la glycosurie par injection dans une veine de la grande circulation de sang veineux pancréatique prélevé aux divers moments de la digestion.

Drennan, sous la direction de Carlson, recherche l'action de sang frais défibriné de chien normal sur la glycosurie du chien dépancréaté : il voit diminuer la concentration fortuite et le débit journalier du sucre ainsi que le rapport D/N. Cet effet dure moins de vingt-quatre heures pour une injection intraveineuse de 150 centimètres cubes de sang. L'expérimen-

tateur s'est mis en garde contre l'objection de la diminution de la glycosurie par l'abaissement supposé de l'hyperglycémie grâce à la dilution du sang : il a vu que 100 centimètres cubes d'eau salée physiologique en injection intraveineuse (c'est-à-dire à peu près la partie liquide de 150 cmc. de sang) ne font pas varier la glycosurie ; 150 centimètres cubes de sang d'animal dépancréaté ne la font pas varier non plus mais cette fois on pourrait objecter un apport de sucre par le sang diabétique ; 150 centimètres cubes de sang normal conservé douze à vingt-quatre heures à la glacière n'ont pas d'effet (ceci achève d'éliminer l'objection de la dilution) ; mais l'objection de l'action nocive sur le rein, telle que Hédon l'a décelée dans ses expériences d'injection de sang ou de sérum, n'est pas en visagée par Drennan (il est vrai que ses animaux n'ont pas d'oligurie après les injections). L'objection de la fièvre n'entre pas en ligne de compte ici car les animaux injectés de sang ne font pas de fièvre, tandis que ceux qui reçoivent l'eau salée en font (sans avoir pour cela une glycosurie moindre).

Lymphe. — Lépine trouve que l'injection de lymphe diminue la glycosurie du chien dépancréaté. Mais cet effet n'est pas retrouvé par Falta.

Biedl observe que cette diminution de glycosurie n'est obtenue que si la dépancrétation n'a pas été totale.

Kumagai et Osato diminuent légèrement la glycosurie d'un chien, à condition qu'il soit incomplètement dépancréaté par l'injection sous-cutanée de 50 à 200 centimètres cubes de lymphe du canal thoracique ; ils obtiennent dans les mêmes conditions une diminution de glycosurie plus considérable avec la lymphe thoracique d'animal pilocarpiné (lymphe très riche en amylase).

Extraits. — Ausset abaisse la glycosurie d'un diabétique de 38 à 4 grammes par l'ingestion de pancréas cuit de veau ; il obtenait chez le chien dépancréaté le même résultat sur la glycosurie tant qu'il continuait l'administration de pancréas cuit. Laffitte par ingestion de pancréas cru très frais continuée pendant deux mois amène la glycosurie de 220 grammes à 0 ; une autre fois de 93 à 17 grammes et les règles absentes depuis sept mois reparaissent.

Gilbert avec Weil, Carnot, Lereboullet observe dans certains cas de diabète une diminution notable de la glycosurie et de l'azoturie sous l'influence de l'opothérapie pancréatique (glande totale) ; ainsi ils voient la glycosurie tomber de 106 à

0 gramme, et l'azoturie de 29 à 10 grammes ; dès que l'on cesse la médication pancréatique glycosurie et azoturie remontent. Au contraire ils observent des cas que l'opothérapie pancréatique aggrave et qui bénéficient de l'opothérapie hépatique totale. Ils disent que dans le premier groupe de faits il y a diabète par hyperhépatie et dans le deuxième, diabète par hypohépatie et que l'opothérapie permet de faire un opodiagnostic.

Lesser dans 2 cas abaisse la glycosurie par des lavements de pancréas haché.

Sandmeyer essaie de corriger le diabète chez des chiens partiellement dépancréatés par l'ingestion de pancréas de bœuf. Il observe une augmentation de glycosurie quand l'animal ingère à la fois 800 à 1.000 grammes de viande de cheval ou de bœuf et 200 grammes de pancréas frais de bœuf : par exemple le sucre des urines passe de 8 à 62 gr. de 17 à 102 grammes. Si l'on remplace le pancréas frais par le même poids de pancréas bouilli la glycosurie passe de 14 à 6 grammes. Si le chien ingère seulement 1.200 grammes de pancréas bouilli au lieu de 1.200 grammes de pancréas frais la glycosurie passe de 54 à 3 gr. Sandmeyer en concluait que le pancréas cru aggravait le diabète par une meilleure digestion des aliments et partant une augmentation de l'absorption des substances glycoformatrices. Pflüger, Lüthje ont confirmé cette observation. Il ressort des observations de Sandmeyer que le pancréas bouilli paraît au contraire améliorer véritablement le diabète ; mais cette action de la glande cuite avait passé inaperçue de l'expérimentateur.

Zuelzer injecte dans les veines de l'homme diabétique un extrait pancréatique qu'il appelle Pankreashormon; il abaisse la glycosurie et l'acétonurie. Forschbach a confirmé l'effet de cet extrait sur la glycosurie, mais il l'attribue à la fièvre élevée (39° à 41°) que l'injection produit et qui s'accompagne d'hyperleucocytose, céphalée, parfois vomissements, lipothymies, malaise intense et le lendemain parfois stomatite et herpès labial.

Vahlen a eu l'idée étrange de s'adresser à la glycosurie phlorhidzinique — qui n'est pas un diabète vrai — pour étudier chez le lapin l'effet antidiabétique de sa substance pancréatique active : il observe la diminution de l'excrétion du sucre mais ne donne aucun renseignement qui permette de savoir si ce phénomène est dû à une diminution de per-

méabilité du rein, à un accroissement de la glycolyse ou du pouvoir de transformation du sucre dans l'organisme.

Récemment, avec Lœning, il a administré à l'homme diabétique cette substance qu'il dit avoir isolée, par un procédé non publié, du pancréas de vache (et avoir à peu près retrouvé dans la levure) et qu'il appelle « métaboline » ; il obtient parfois la suppression de la glycosurie, d'autres fois la diminution, d'autres fois un effet nul.

Leschke, élève de Pflüger, après avoir fait une revue malveillante des essais d'opothérapie pancréatique, relate les expériences qu'il a exécutées avec l'extrait frais de pancréas de grenouille : cet extrait injecté toutes les deux heures à la grenouille dépancréatée est toxique et augmente la glycosurie ; il est moins toxique quand il est chauffé à 70 degrés ; il n'a plus ni toxicité ni action aggravante sur la glycosurie quand il est chauffé à 100 degrés ; l'auteur en conclut qu'il n'y a rien à attendre de l'opothérapie pancréatique pour le traitement du diabète.

Scott essaie son extrait aqueux de pancréas sur quatre chiens dépancréatés : la glycosurie diminue et le rapport D/N s'abaisse. Mais il fait remarquer que ces animaux ont eu de la fièvre qui peut avoir fait baisser la glycosurie. Il suppose que son extrait a modifié la perméabilité des tissus et empêché le sucre d'en sortir. En effet l'absence de mesure de glycémie et d'échanges gazeux l'empêche d'être éclairé sur la nature du processus que son extrait a déclanché.

Murlin et Kramer, dans trois expériences, injectent dans une veine de chien dépancréaté 200 centimètres cubes d'extrait pancréatique de vache bouilli : deux fois ils n'obtiennent aucune amélioration, une fois, la diminution de la glycosurie horaire et du rapport D/N horaire qui ne revient à son taux antérieur qu'après quarante-huit heures. Dans deux autres expériences sur le chien diabétique ils injectent dans la veine 150 centimètres cubes d'un extrait mixte de pancréas et muqueuse duodénale de chien moins riche que le premier en substance pancréatique et obtiennent un effet plus prononcé : diminution de l'azote de vingt-quatre heures et de l'azote horaire, du dextrose de vingt-quatre heures et du dextrose horaire, du rapport D/N horaire, surtout le premier jour une fois même le sucre disparaît deux heures après l'injection. La diminution parallèle de la glycosurie et de l'azoturie permet de supposer que l'extrait a eu une action antidiabé-

tique diminuant la glycosurie par abaissement de la glycémie et l'azoturie par épargne des protéiques, l'une et l'autre modifications pouvant résulter d'un accroissement de la consommation de sucre ; mais on peut aussi bien supposer que l'extrait a eu une action nocive sur le rein et déterminé une diminution de perméabilité de cet organe pour le sucre et les déchets azotés. D'ailleurs Murlin et Kramer donnent leur faveur — et elle me paraît mal placée — à une autre explication du syndrome urinaire qu'ils ont observé : ils l'attribuent à une action de l'alcalinité de leur extrait ; en effet, l'injection de 150 centimètres cubes d'une solution de Ringer contenant 1/100 de $CO^3 Na^2$ produit le même effet sur le sucre, l'azote et le D/N horaires quatre heures après l'injection ; pourtant la diminution de glycosurie est moins marquée, l'effet est moins précoce et il ya un accroissement de l'hydrurie ; une solution à 2/100 de $CO^3 Na^2$ dans l'eau a la même action, mais plus marquée sur la glycosurie, l'azoturie, l'hydrurie. D'ailleurs l'ingestion par sonde gastrique de 4 grammes d'HCl dans 200 centimètres cubes d'eau produit l'effet inverse : accroissement immédiat du sucre, de l'azote et du D/N horaires ; l'accroissement dure quatre heures, il est suivi de modification contraire, compensatrice. Les auteurs disent que leur extrait était à peu près aussi alcalin que la solution de Ringer carbonatée à 1/100 ; il est permis de s'en étonner puisqu'ils disent préparer leur extrait à la manière de Starling en neutralisant seulement l'HCl jusqu'à alcalinisation légère : pour aller jusqu'à 1/100, ils auraient dû avoir la main lourde.

Waterman produit parfois, avec des extraits alcooliques éthyliques et méthyliques de pancréas, oligurie, augmentation de l'azoturie et diminution de la glycosurie (c'est le syndrome urinaire observé par Hédon) ; mais plus souvent, il n'obtient aucun effet.

Diminution de l'hyperglycémie (spontanée ou provoquée). — Lépine trouve que la transfusion de 350 grammes de sang artériel défibriné, normal à un chien diabétique fait passer la glycolyse dans les capillaires (appréciée par la différence de glycémie entre le sang artériel et le sang veineux et exprimée en pourcentage de la glycémie artérielle) de 5,7/100 à 10/100 puis à 12/100 ; la glycémie en même temps passe de 4,7 à 4,2 et 3,5/1000, une autre fois l'injection de 900 grammes de sang normal défibriné à l'animal dia-

bétique saigné de 500 grammes fait passer la glycolyse capillaire de 1 à 7 puis 13/100 (qui est le nombre normal, selon Lépine) ; en même temps la glycémie s'était d'abord élevée de 4,4 à 4,6 puis abaissé à 3,5/1000.

Kleiner et Meltzer ont vu que du dextrose injecté dans les veines d'un chien diabétique ne disparaît pas aussi vite que dans le sang d'un chien normal et que si on injecte en même temps que le glucose une émulsion de pancréas le sucre disparaît à peu près comme chez l'animal normal.

Achard, Ribot et Léon Binet remarquent que l'hyperglycémie provoquée par injection de glucose s'élève moins haut et dure moins longtemps quand on injecte en même temps de la macération fraîche de pancréas : ainsi la glycémie d'un chien de 12 kilos s'élève de 1 gramme à 3 gr. 10 par l'injection de 13 grammes de glucose et revient à la normale après quarante minutes ; l'addition d'extrait pancréatique fait que l'hyperglycémie ne dépasse pas 2 gr. 40 et cesse en vingt minutes pour être remplacée par de l'hypoglycémie franche et prolongée.

Rouillard recherche sur le chien normal et sur le chien au canal de Wirsung lié depuis trois ou quatre jours, l'effet de la lymphe thoracique de chien pilo carpiné, quand on l'injecte dans la veine à la dose de 5 à 6 centimètres cubes en même temps qu'une solution de 8 grammes de glucose. Il observe que l'augmentation de la glycémie est moins élevée qu'après l'injection de glucose seul aussi bien chez le chien normal que chez le chien au canal de Wirsung lié depuis trois ou quatres jours ; dans ce dernier cas l'effet de la lymphe s'ajoute à celui de la ligature car à la suite de l'une et de l'autre, la glycémie expérimentale est moindre. De ces expériences on ne peut pas conclure avec certitude que la lymphe thoracique contient une substance qui accroît le pouvoir glycolytique ; en l'absence d'étude concomitante des échanges gazeux, on ne peut pas savoir si le surplus habituel de sucre qui manque à apparaître dans le sang a été lysé ou polymérisé ou masqué ; mais l'on peut dire, réserve faite pour une glycosurie inaperçue, que la lymphe paraît contenir une substance qui accroît le pouvoir d'utilisation du glucose dans l'organisme si l'on comprend dans « l'utilisation » non seulement la consommation, mais la transformation en glycogène, en sucre masqué et graisse.

Thompson diminue l'hyperglycémie alimentaire chez le

chien normal et sur lui-même nettement, chez une diabétique légèrement, par l'injection intraveineuse de décoction de pancréas.

Cammidge, Forsyth et Howard obtiennent un abaissement de glycémie maximum au bout d'une heure par injection intraveineuse au chien d'un extrait de pancréas.

Banting, Best, Collip, Macleod, Noble abaissent la glycémie du lapin normal par des injections sous-cutanées de leur extrait alcoolique de pancréas. Quand celle-ci est abaissée à 0 gr. 45 pour 1.000 le lapin présente un syndrome qui est attribuable à l'hypoglycémie puisque l'injection de glucose le guérit : d'abord l'animal a faim et soif, il est inquiet, enfin il a des convulsions généralisées et tombe dans le coma avec tachypnée et parfois respiration périodique.

Diminution de l'hyperglycémie et de la glycosurie. — Hédon montre que le remplacement de toute la masse sanguine d'un chien dépancréaté par du sang de chien normal peut faire cesser la glycosurie presque complètement pendant quelques heures ; en même temps, l'hyperglycémie s'abaisse, par exemple de 3 grammes à 2,4 /1.000. Par contre la transfusion de sang diabétique ne modifie pas l'hyperglycémie en diminuant notablement la glycosurie. La diminution de glycosurie tient en partie à une action nocive du sérum étranger sur le rein, puisqu'il existe en même temps de l'albuminurie et de l'oligurie ; cette imperméabilisation du rein au sucre est telle que la glycosurie est encore basse au moment où l'hyperglycémie est revenue à son taux initial de 3/1.000. Quant à la diminution de l'hyperglycémie elle paraît devoir rester au compte d'une substance active contenue dans le sang normal qui diminuerait la destruction du glycogène et favoriserait la consommation du glucose ou sa transformation en glycogène, protéide ou graisse. Cette diminution relative de l'hyperglycémie est d'autant plus digne d'être retenue que l'animal transfusé présentait de la fièvre ; en effet, la fièvre, aussi bien que l'action nocive sur le rein, aurait dû augmenter l'hyperglycémie. Pourtant avant d'attribuer la diminution de l'hyperglycémie à une utilisation meilleure du sucre, il faut se souvenir, ainsi que Hédon le fait remarquer, qu'elle peut être entièrement due à l'activité glycolytique personnelle du sang transfusé et à l'effet de dilution que la transfusion massive exerce sur la glycémie du transfusé.

2° Le même auteur obtient une diminution considérable de la glycosurie et une diminution légère de l'hyperglycémie en faisant se déverser dans la veine jugulaire d'un chien dépancréaté le sang de la veine pancréatique d'un chien normal à raison de 300 grammes en trois heures.

3° Il obtient encore cet effet en transfusant à un chien diabétique le sang veineux d'un morceau de pancréas seulement prêté par un chien sain mais irrigué par le sang du chien diabétique (c'est un autoperfusat).

Ces trois procédés réalisent chez le diabétique le même syndrome, à savoir : oligurie avec conservation ou augmentation de l'azoturie, diminution notable de la glycosurie et diminution légère de l'hyperglycémie.

4° Hédon n'a pas obtenu cet effet en injectant du sérum de sang veineux pancréatique dans une veine de la grande circulation ou dans le péritoine ou dans la rate ; mais il a obtenu une diminution de glycosurie chez des chiens dépancréatés peu glycosuriques en injectant ce sérum dans un branche de la veine porte. Il est vrai que l'injection intra-portale de sérum de sang artériel lui a donné le même effet antiglycosurique.

Murlin et Kramer dans une expérience sur le chien dépancréaté injectent dans une veine 150 centimètres cubes d'extrait bouilli mixte de pancréas et de muqueuse duodénale de chien ; ils obtiennent la diminution de la glycosurie et de l'azoturie horaires et du rapport D/N horaire, mais ils trouvent que la glycémie en même temps s'est élevée passant quatre heures après l'injection de 1,28 à 1,48 : de cette conjoncture de faits on peut conclure avec vraisemblance que l'extrait a eu un effet nocif sur le rein, à rendu celui-ci passagèrement imperméable au sucre et aux déchets azotés et qu'il n'a pas produit d'action antidiabétique véritable.

Kleiner, par l'injection intraveineuse de 110 centimètres cubes environ de l'émulsion d'un pancréas entier de chien, faite lentement (environ une heure), obtient chez le chien diabétique, dix fois une diminution notable de la glycémie (de 0,09 à 0,20/100), six fois une diminution faible de celle-ci (de 0,02 à 0,07/100). Par exemple dans une expérience, la glycémie tombe de 2,8 à 0,8/1.000 ; dans une autre de 3,3 à 1,7/1.000. Cette diminution de glycémie commence pendant l'injection et atteint son minimum une à deux heures après la fin de l'injection. L'auteur a vérifié que cette dimi-

nution de glycémie n'était pas un effet de dilution du sang, la teneur du sang en hémoglobine restant fixe. Il a vérifié encore que cette diminution de glycémie n'était pas le fait de toute injection d'extrait d'organe : pour cela il a préparé de la même manière des extraits de glandes sous-maxillaires, de rate, de muscles striés ; dans 6 expériences, il n'a pas obtenu de diminution de la glycémie, sauf avec la rate qui a fait passer le sucre dans le sang de 4,1 à 3,8/1.000, cent et une minute après l'injection ; trois fois même il a observé un léger accroissement de glycémie. Quant à la glycosurie, elle s'abaissait aussi, mais ce phénomène, au contraire du précédent, s'est trouvé être un effet banal d'injection d'émulsion d'organe ; il est probable que cette diminution de la perméabilité du rein au sucre est, comme dans les expériences de Hédon, la conséquence d'une lésion du rein par la substance étrangère. Si la diminution de glycosurie peut être attribuée à une action toxique sur le rein qui appartiendrait à toutes les émulsions d'organes, le mécanisme de la diminution de l'hyperglycémie, parfois si importante, n'est pas élucidé parce que l'auteur n'a pas étudié en même temps les échanges gazeux ; celui-ci donne arbitrairement sa faveur à deux théories qu'il a déjà étudiées ailleurs, selon lesquelles le pancréas secréterait une substance qui rendrait les parois cellulaires plus perméables au glucose des humeurs et serait capable de modifier la structure physique et chimique du glucose, de le rendre plus « diffusible » et « libre », en le délogeant de ses formes masquées et combinées.

Langfeldt a pensé vérifier sur le chien partiellement dépancréaté les expériences de Sandmeyer sur la différence d'action du pancréas frais et du pancréas cuit. Il remplace dans la ration alimentaire pendant 3 jours 100 grammes de viande de cheval par 100 grammes de pancréas. Trois jours de pancréas bouilli ont abaissé le sucre des urines de 10 gr. à 5 grammes, le rapport D/N de 1,7 à 0,8 et ont laissé la glycémie immobile à 2,3 o/oo. Les trois jours suivants, sans pancréas, ne font remonter la glycosurie qu'à 6 gr. 8, le rapport D/N à 1,3 ; la glycémie et l'ammoniaque n'ont pas subi de variations. La même expérience pratiquée avec 100 grammes de pancréas de bœuf cru donne, après trois jours de glande fraîche, une élévation de sucre urinaire de 8 à 11, du rapport D/N de 1,4 à 1,8, de l'ammoniaque de 1 à 1,5 ; la glycémie est immobile. Dans la phase suivante de trois jours sans

pancréas le sucre urinaire continue à monter jusqu'à 15 et 14 grammes, le rapport D/N jusqu'à 2,8 et 2,3, l'ammoniaque jusqu'à 1,7 ; la glycémie est stationnaire. Dans les 2 sortes d'expériences l'azoturie ne change jamais ; quant aux variations de l'hydrurie elles sont capricieuses. Il semble donc bien que le pancréas bouilli diminue la glycosurie, mais il n'abaisse pas l'hyperglycémie et ne diminue pas l'azoturie : pour ces raisons et en l'absence de renseignements sur les variations du quotient respiratoire et des échanges gazeux, on ne peut pas affirmer qu'il ait une action antidiabétique ; pourtant, la diminution de glycosurie s'expliquerait mal par une action nocive sur le rein, comme dans les expériences d'injections intra-veineuses de sérum ou de sang de Hédon, puisque l'azoturie et l'hydrurie n'ont pas été diminuées et qu'il faudrait admettre une diminution élective de l'excrétion du sucre. Il faut encore remarquer dans les 2 expériences de Langfeldt que l'effet favorable du pancréas bouilli persiste en s'atténuant peu à peu dans les 3 jours qui suivent et que l'effet nocif du pancréas cru persiste également dans la même période. Cette prolongation de l'effet dans le même sens s'oppose au mouvement inverse des effets d'injection intra-veineuse : à la suite de celle-ci on a coutume d'observer une aggravation du diabète après une amélioration transitoire, ou inversement, une amélioration après une aggravation passagère.

Banting et Best trouvent que l'extrait de pancréas dégénéré injecté dans la veine du chien diabétique diminue la glycémie et la glycosurie. Selon ces expérimentateurs : 1° cette action n'est pas un effet de dilution ainsi que l'atteste la non-variation de la concentration du sang en hémoglobine ; 2° elle n'est pas non plus un effet d'eau salée, car celle-ci injectée en grande quantité ne modifie pas la glycémie (cependant divers expérimentateurs dont Bock et Hoffmann, Külz, Martin Fischer, Underhill, etc... ont trouvé qu'elle accroissait la glycémie et pouvait produire la glycosurie ; Lépine ajoutait à ces constatations l'accroissement du pouvoir glycolytique du sang survenant après quelques heures — quoi qu'il en soit, l'action immédiate de l'eau salée étant diabétogène dans les premières heures ne pourrait que masquer et non renforcer l'action anti-diabétique de l'extrait de Banting) ; 3° elle n'est pas non plus un effet banal d'extrait d'organe car elle n'est pas produite par les extraits

similaires d'autres viscères (foie, rate) ; 4° elle n'est pas non plus un effet d'alcalinité car l'extrait acidulé à 0,1/100 abaisse aussi bien la glycémie. — La tolérance à l'ingestion de sucre est également accrue par l'injection d'extrait.

Banting et Best voient encore baisser la glycémie et la glycosurie d'un chien dépancréaté par l'injection intraveineuse d'extrait en eau salée neutre de pancréas de fœtus de veau au cinquième mois de son développement. Un chien dépancréaté a survécu soixante-dix jours (au lieu de vingt à trente) grâce à l'injection quotidienne de cet extrait. L'action dépressive de cet extrait est de courte durée.

Banting, Best, Collip, Macleod, Noble trouvent que leur extrait alcoolique de pancréas exerce une action préventive contre l'hyperglycémie et la glycosurie provoquées, c'est-à-dire contre les divers diabètes expérimentaux nerveux (par piqûre de Claude Bernard), adrénaliniques, asphyxiques, éthérés. L'animal injecté n'a plus à la suite de ces interventions diabétogènes, ni glycosurie, ni hyperglycémie.

Effet antidote sur l'adrénaline. — L'injection d'adrénaline produit toujours l'hyperglycémie et parfois la glycosurie ; on dit à cause de cela qu'elle est « diabétogène ». Mais le diabète est essentiellement constitué par l'augmentation de la glycogénolyse et la diminution de la glycolyse. Or les auteurs ne sont plus d'accord dès qu'il s'agit de décider si l'adrénaline augmente ou diminue les dépôts de glycogène (Gatin-Gruzewska, Drummond et Paton trouvent qu'elle diminue le glycogène du foie, Gatin-Gruzewska, Agadschanianz celui des muscles, mais Rosenberg, Pollak nient qu'il en soit ainsi), augmente ou diminue la glycolyse exprimée par l'ascension du quotient respiratoire et des échanges gazeux. Pour certains auteurs, le quotient respiratoire est élevé (Fuchs et Roth), le métabolisme respiratoire augmenté (Irène Sandiford) ; pour d'autres, les échanges ne sont pas accrus ou en tout cas leur accroissement est hors de proportion avec l'accroissement de glycémie (Wilenko) et le quotient respiratoire ne s'élève pas ou s'élève peu, quand la glycémie s'élève (Wilenko, La Franca, Bernstein et Falta) Le désaccord continue au sujet de la manière dont l'adrénaline est diabétogène : certains auteurs (Achard) pensent qu'elle agit en paralysant la fonction endocrine du pancréas, parce qu'elle n'a plus d'action diabétogène quand le pancréas est extirpé ; d'autres auteurs (Schæfer) pensent

qu'elle n'agit pas sur le pancréas, parce qu'elle a encore son action diabétogène quand le pancréas est extirpé ; elle agirait sur la cellule hépatique en sens inverse de la sécrétion interne du pancréas, elle y exciterait le processus de glycogénolyse que la sécrétion interne du pancréas paralyserait ; certains auteurs croient qu'elle stimule la glycogénolyse en excitant le splanchnique intrahépatique ; en effet son action sur le foie est renforcée par l'atropine ou la double section des pneumogastriques : ainsi Bayer a pu soutenir que toute substance autonomotrope, vagotonique, sera capable de contrebattre l'adrénaline dans son effet diabétogène ainsi que cela a été prouvé par Ehrmann pour la muscarine, par Falta pour la pilocarpine, par Gautrelet pour la choline, par Pick et Glässner pour la peptone, etc... Aussi la capacité de contrebattre l'adrénaline ne paraît pas *a priori* devoir être le caractère individuel d'une substance, mais un caractère de groupe, à savoir du groupe des corps autonomotropes ou vagotoniques. D'ailleurs le pouvoir anti-adrénalinique des liquides pancréatiques internes n'a pas été exploré seulement à l'égard de la fonction diabétogène mais aussi des fonctions hypertensive et mydriatique de l'adrénaline.

Effet hypertenseur. — Farini seul et avec Roncato, Bàlint et Molnàr trouvent un effet hypotenseur de l'extrait pancréatique différent de l'effet hypotenseur banal des extraits d'organe, mais qui, selon Gautrelet, ne serait qu'un effet de choline.

Effet mydriatique. — Biedl et Offer trouvent que la lymphe du canal thoracique empêche la réaction à l'adrénaline de l'œil de grenouille isolé.

Effet glycosurique. — Zuelzer fait grand bruit en annonçant au Congrès de médecine interne allemand de 1907 qu'il inhibe la glycosurie adrénalinique par l'injection intrapéritonéale d'un extrait de pancréas ; cette injection produit même un effet préventif. Cet effet est confirmé par Frugoni, Makaroff, Gautrelet, Glässner et Pick, etc, mais von Fürth et Schwartz montrent que l'inhibition de la glycosurie provient de l'injection intrapéritonéale même et non de la nature du liquide injecté ; ce procédé déterminerait une diminution de l'excrétion rénale totale, exception faite de l'eau. L'objection de l'effet de choline s'applique aussi à la glycosurie car Gautrelet a montré que l'extrait de pancréas perd son pouvoir de neutraliser la glycosurie adrénalinique quand on y

a précipité la choline. Biedl et Offer neutralisent aussi la glycosurie adrénalinique par l'injection de lymphe thoracique.

Effet hyperglycémique. — Achard, Ribot et Léon Binet ont constaté sur le chien que l'injection de macération fraîche de pancréas de chien rend plus brève et abaisse l'hyperglycémie produite par l'injection d'adrénaline et de glucose au point de la rendre parfois plus faible que l'hyperglycémie qui suit l'injection isolée de glucose.

Banting, Best, Collip, Macleod, Noble, par l'injection préventive de leur extrait empêchent l'adrénaline de produire l'hyperglycémie et la glycosurie chez l'animal.

Effet sur les échanges gazeux. — Desbouis a étudié sur deux chiens et deux hommes l'effet de l'injection d'adrénaline associée à l'injection ou ingestion de dextrose ; il n'a pas observé d'accroissement du quotient respiratoire (il est vrai que ses Q. R. de départ oscillaient entre 0,95 et 1, c'est-à-dire bien près de la perfection glycolytique), ni non plus d'accroissement du métabolisme gazeux. Il a recherché sur un chien si la macération fraîche de pancréas pouvait contrebattre cet effet de l'adrénaline : le Q. R. de départ étant 1, le métabolisme basal 148 centimètres cubes CO^2 par minute, l'injection intraveineuse de 0 gr. 001 d'adrénaline et de 10 grammes de glucose ne modifient ni le Q. R. ni le M. B. Il fait une demie heure après une injection intraveineuse de 50 centimètres cubes de macération fraîche de pancréas de chien : à la suite de cette injection, le Q. R. reste stationnaire à 0 h. 15 et 0 h. 30 ; le métabolisme basal s'élève à 23 0/0 à 0 h. 15 et de 6 0/0 à 0 h. 30 ; à 0 h. 45 le Q. R. et le métabolisme gazeux s'abaissent, le premier à 0,913, le deuxième de 7 0/0. Cette expérience semble prouver que l'extrait pancréatique a neutralisé l'action de l'adrénaline qui dans les autres expériences de l'auteur empêchaient le M. B. de s'élever.

Accroissement des dépôts de glycogène. — Banting, Best, Collip, Macleod, Noble trouvent que l'administration d'extrait pancréatique par injection associée à celle de sucre par ingestion augmente énormément la teneur du foie en glycogène chez le chien diabétique tandis que le dépôt de glycogène du cœur qui est supérieur au taux normal avant l'expérience (Cruickshank trouvait aussi que le cœur diabétique est plus riche en glycogène que le cœur normal), au

contraire du dépôt hépatique, diminue. Ces expérimentateurs trouvaient par exemple une concentration de glycogène de 1 o/o dans le foie du chien qui n'avait pas reçu d'extrait et jusqu'à 12 o/o au contraire dans le foie du chien traité par l'extrait joint au sucre. En même temps ils observaient une diminution de la graisse du foie qui passe de 12 à 5 o/o après deux jours de traitement pancréatique et aussi une diminution de la lipémie ; ils interprètent ces modifications comme un effet secondaire à l'amélioration des échanges sucrés.

Cette action hépatique de l'extrait pancréatique observée par les auteurs canadiens est peut-être à rapprocher de l'effet observé par Iscovesco chez le lapin à qui il injecte un lipoïde retiré du pancréas : il remarque que le foie, au lieu de peser 36 grammes par kilo d'animal, arrive à en peser 47 sans être devenu, au moins macroscopiquement, un foie gras. Il est possible qu'ici encore il se soit agi d'un enrichissement du foie en glycogène.

Abaissement de la glycémie critique. — Ce test employé par Chabanier est un procédé raffiné de mesure de la diminution d'intensité du diabète. L'auteur du test est parti de l'idée d'Ambard que l'hyperglycémie est une compensation à la débilité glycolytique de l'organisme diabétique qui a besoin d'une pression de sucre plus haute que la normale pour produire le débit de glycolyse nécessaire à la vie ; il a constaté ensuite que la hauteur de cette hyperglycémie compensatrice est une mesure indirecte de cette insuffisance glycolytique, mais pour que cette mesure soit exacte, il faut abaisser l'hyperglycémie peu à peu jusqu'au moment où l'acétonurie commence : on est à ce moment arrivé à la glycémie critique, c'est-à-dire qu'on commence à descendre au-dessous de l'hyperglycémie indispensable, minima. Un médicament qui abaissera la glycémie critique sera donc un médicament anti-diabétique. Chabanier a trouvé qu'une malade qui avait une glycémie fortuite de 5,75 sans acétonurie avait sa glycémie critique abaissée de 3,88 à 3,30 par 15 injections quotidiennes d'extrait pancréatique répondant à 0 gr. 10 de glande fraîche. Après sept jours de suspension de traitement, la glycémie remontait à 6 gr. 30 pour une acétonurie marquée, la reprise des injections amenait en trois jours la disparition de l'acétonurie et abaissait la glycémie critique à 4,98.

Diminution de : l'hyperglycémie, la glycosurie, l'hyperacétonémie, l'acétonurie, l'hyperazotémie et l'hyperazoturie. — Paulesco a imaginé d'interroger à la fois les trois métabolismes du sucre, de l'azote et des graisses chez le chien totalement dépancréaté et à qui il a fait des injections intraveineuses d'émulsion de pancréas. L'hyperglycémie et la glycosurie sont abaissées, la première passant dans une expérience de 1,58 à 1,04 après un quart d'heure et 0,26 après une heure, la deuxième étant à ce moment nulle ; dans une autre expérience la glycémie passe de 2,70 à 1,58 après une heure, 1,04 après deux heures, 2,08 après vingt-quatre heures, la glycosurie passant au même temps de la concentration 65/1000 à celle de 17, puis 54, puis 74 ; dans une troisième expérience la glycémie passe de 2,62 à 1,04 après une heure, 1,40 après six heures, 1,40 après huit heures et 2,96 après vingt-quatre heures ; la concentration urinaire du sucre passe aux mêmes temps de 57/1000 à 20, puis 1,15, puis 2,62, enfin 48.

L'acétonémie et l'acétonurie diminuent en même temps que la glycosurie.

L'azoturie suit le même mouvement d'amélioration ; quant à l'azotémie (urée du sang), elle s'abaisse un peu, par exemple de 0,75 à 0,65.

Après cette amélioration qui a son maximum dans les deux heures qui suivent l'injection et qui finit environ douze heures après, il se produit une aggravation de tous les phénomènes diabétiques, hyperglycémie, glycosurie, acétonurie, hyperazoturie, etc.

Il ne semble pas que l'extrait de Paulesco ait une action nocive sur le rein puisque les substances excrémentitielles ne s'accumulent pas en amont de cet organe. On ne peut pas affirmer que la diminution de la glycémie soit l'effet d'une consommation du sucre et non pas d'une transformation de celui-ci en sucre combiné et surtout en glycogène ; pourtant la diminution du sucre du sang doit s'expliquer en partie au moins par une glycolyse puisque la production des corps acétoniques et la destruction exagérée des protéines ont regressé momentanément en même temps que s'améliorait la glycémie et que cette variation associée peut être prise, conformément à la doctrine classique, pour la manifestation de l'action d'épargne que la consommation de glucose exerce dans l'organisme. Cette régression temporaire des phéno-

mènes diabétiques paraît bien due à l'extrait : on ne peut pas l'expliquer par la fièvre qui n'est pas constante après les injections et qui a d'ailleurs pour effet habituel d'augmenter les phénomènes diabètiques et paradiabétiques précités sauf la glycosurie.

Diminution de la glycosurie et du rapport D/N : accroissement du Q. R. et du métabolisme gazeux. — Murlin et Kramer recherchent sur un chien dépaucréaté de 12 kil. 1 l'effet de l'ingestion de 20 grammes de glucose dans 100 centimètres cubes d'eau associée à une injection intraveineuse d'extrait bouilli mixte de pancréas et de muqueuse duodénale fraîchement préparé et alcalinisé légèrement après filtration ; ils mesurent chez ce chien les échanges gazeux, le quotient respiratoire et le rapport D/N. La consommation horaire d'oxygène dans les deux heures avant l'expérience oscille entre 9 gr. 22 et 10 gr. 55 , le Q. R. oscille entre 0,68 et 0,69 ; le rapport N/D est à 3,08, la glycosurie horaire à 1 gr. 736 ; la température à 38°6. Une demi-heure après le début de l'injection, le dextrose tombe à 1.068 et le rapport D/N à 2,7. Dans la période d'une heure qui commence une heure cinquante après la fin de l'injection la consommation d'oxygène monte à 14,13, le Q. R. s'élève à peine (0,70), la température atteint 39°6. Dans la période d'une heure qui suit celle-là, le Q. R. s'élève un peu (0,73), la consommation d'oxygène redescend tout en restant supérieure à la consommation de départ (11,78). Dans l'heure suivante, le Q. R. revient à la valeur initiale ainsi que la consommation d'oxygène, le dextrose horaire a dépassé la valeur initiale (2 gr. 57), la température reste élevée : 39°9.

Dans cette expérience on voit l'extrait associé au dextrose produire : 1° une diminution de la glycosurie de 40 o/o, trente minutes après l'injection, suivie après un laps de quatre heures d'un accroissement compensateur de 48 o/o ; 2° un accroissement du métabolisme basal qui atteint son maximum (34 o/o) deux heures trente environ après l'injection (il n'a d'ailleurs pas été recherché plus tôt), qui s'abaisse ensuite à 12 o/o trois heures trente environ après l'injection et n'est plus que de 1,5 o/o à quatre heures trente. Au moment où le métabolisme basal est augmenté de 34 o/o le Q. R. n'est augmenté que de une ou deux unités centésimales, ce qui ne peut pas compter, mais il est accru de quatre ou cinq unités centésimales quand le M. B. est accru de 12 o/o, ce qui est une

variation notable ; enfin trois heures trente environ après l'injection, les échanges gazeux sont revenus à peu près à leur valeur de départ, le Q. R. aussi et la glycosurie repart de plus belle. L'évolution de la glycosurie permet de penser soit à une action nocive sur le rein altérant le pouvoir d'excrétion du sucre (l'ignorance de la glycémie contemporaine ne permet pas de rejeter cette hypothèse) soit à une consommation de sucre. L'examen des échanges gazeux permet de croire qu'il s'est fait une certaine utilisation de sucre : accroissement du Q. R. et diminution de glycosurie, mais la plus grande partie du notable accroissement de M. B. ne peut pas être attribuée à la consommation du sucre puisque le Q. R. s'est élevé très peu, ni non plus à une consommation plus forte de protéines puisque, au contraire, l'azoturie a diminué en même temps (il est vrai qu'en l'absence de dosage de l'urée et de l'azote résiduel non uréique du sang, il n'est pas permis d'affirmer que cette réduction d'azoturie n'est pas signe d'une diminution du pouvoir excréteur du rein) ; il est probable que la majeure partie de l'accroissement des échanges gazeux doit être attribué à une consommation plus grande de graisses. En somme l'extrait duodéno-pancréatique semble avoir produit ici une diminution de la perméabilité rénale au sucre et peut-être aux déchets azotés, un léger accroissement de la consommation du sucre et peut-être une légère diminution satellite de la destruction de protéines et surtout un grand accroissement transitoire de la consommation des graisses ; cette production intempestive de chaleur s'est accompagnée de fièvre. A ce propos, on doit se rappeler que certains expérimenteurs croient à l'existence d'une sécrétion interne pancréatique qui jouerait un rôle régulateur dans la lipolyse et serait coenzyme des ferments lipolytiques de l'organisme comme la sécrétion interne anti-diabétique serait coenzyme des ferments glycolytiques des tissus. Shaw, Mackenzie, Rosenheim ont cru déceler dans le sang et dans l'extrait pancréatique ce coenzyme lipolytique qui serait selon eux thermostable (100°), soluble dans l'eau et la glycérine, dans l'alcool faible, insoluble dans l'alcool fort, dialysable. Murlin et Kramer ont étudié, en manière de contrôle, la variation des échanges gazeux du chien dépancréaté après transfusion de 200 grammes de sang de chien normal accompagnant une ingestion de 20 grammes de dextrose ; ni le Q. R. ni le M. B. ne subissent d'accrois-

sement notable (la consommation d'O^2 monte de 6 o/o seulement une heure après et de 16 o/o quatre heures trente après au moment où le Q. R. est le plus bas, donc par un accroissement modéré de lipolyse ; le Q. R. ne varie que de deux unités centésimales en plus ou en moins, ce qui est la limite de l'erreur d'expérience.)

Accroissement de quotient respiratoire et de métabolisme basal. — Murlin et Kramer obtiennent parfois l'élévation du Q.R. et du M.B. chez le chien totalement dépancréaté (à Q. R. inférieur à 0,7, c'est-à-dire parfaitement diabétique) par l'ingestion d'un extrait pancréatique alcalinisé à 0,05 de normalité par de la soude, joint à 30 grammes de glucose : une fois le Q. R. passe de 0,68 à 0,78 une autre fois de 0,77 à 0,87 dans les trois heures qui suivent. L'effet est plus marqué chez le chien partiellement dépancréaté que chez le chien totalement dépancréaté ; chez le premier, il est obtenu par l'administration simultanée d'alcali injecté ou ingéré et de glucose ingéré sans addition d'extrait pancréatique. Il semble d'ailleurs, que l'ingestion de $Co^3 Na^2$ suffise à élever beaucoup le métabolisme basal (cf. expérience 10) sans élever le Q. R. Murlin et Kramer croient que l'extrait pancréatique augmente l'effet de l'alcali et ils recommandent l'emploi du mélange pancréas alcali. Ce mélange est peut-être avantageux pour l'usage thérapeutique, mais il a le tort de paralyser l'interprétation du résultat quand il s'agit de déceler l'activité anti-diabétique d'un extrait pancréatique parce que l'alcali à lui seul exerce une action antidiabétique.

Diminution de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de l'acétonurie avec accroissement du Q. R. et amélioration de l'état général. — Banting, Best, Collip, Campbell et Fletcher ont essayé sur l'homme diabétique l'extrait de pancréas que Banting et Best avaient trouvé actif chez le chien et non toxique. L'hyperglycémie est abaissée et ramenée même au taux normal. La glycosurie peut être supprimée ainsi que l'acétonurie. Le Q. R. subit une ascension, qui indique l'utilisation des hydrates de carbone. L'état général s'améliore et le malade se sent plus vigoureux pendant le traitement.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

§ 1. — Organisation de la recherche

I. — Notions et hypothèses directrices

Le diabète est essentiellement constitué par une perversion du métabolisme du glucose ; cette perversion est le produit de deux facteurs : l'insuffisance glycolytique et l'insuffisance glycopexique ou glycogénique de l'organisme. Le diabétique, dans les états d'intensité moyenne (les plus fréquents), n'est pas incapable de lyser le glucose mais il ne le consomme qu'à haute pression ainsi que l'a suggéré Ambard. On sait, en effet, que dans les réactions chimiques fermentatives (pepsiniques, trypsiniques, etc.) la vitesse de la réaction est proportionnelle à la masse à métaboliser et à la racine carrée de la quantité de ferment ; il est vraisemblable que cette loi s'applique également à la glycolyse et il en résulte que pour maintenir un certain débit de glycolyse, quand la quantité du ferment glycolytique diminue, il faut que la masse du glucose s'accroisse, d'où l'hyperglycémie ; il est probable que la transformation du glycose en glycogène, la glycopexie, est soumise à la même loi et que le diabétique n'est capable de former des dépôts de glycogène dans son foie et ses muscles qu'à l'aide d'un accroissement de la concentration du glucose dans les humeurs. La glycolyse et la glycogénie ne se font, chez le diabétique, qu'à la faveur

d'une hyperglycémie d'autant plus haute que les pouvoirs glycolytique et glycogénique sont plus faibles et qui peut donner une mesure du diabète (glycémie critique de Chabanier).

Dans le diabète très intense, la glycolyse et la glycogénie sont presque supprimées, l'organisme meurt soit de faim de sucre, soit des conséquences que cette inanition sucrée entraîne dans le métabolisme des graisses et des protéines (acidose).

Le *déficit glycogénique* est difficile à mesurer parce qu'il nécessite des dosages de glycogène dans le foie et les muscles avant et après l'expérience et qu'il ne peut être étudié que chez l'animal.

L'insuffisance glycolytique est un phénomène plus facile à déceler et à mesurer.

Elle est déjà apparente chez le diabétique à jeun : elle se manifeste sous 2 modalités : 1° si le diabète est modéré, on trouve une glycémie plus élevée que, la normale, un métabolisme gazeux basal normal et un quotient respiratoire normal c'est-à-dire élevé, au voisinage de 0,9 : ceci veut dire que le sujet fait, comme l'homme normal, un usage habituel de glucose, mais que, pour ce faire, il a besoin d'une pression de sucre dans les humeurs plus élevée que normalement : ceci est le premier degré de l'insuffisance glycolytique ; 2° si le diabète est très intense on trouve à jeun une glycémie plus élevée que la normale et encore plus haute que la précédente, un métabolisme gazeux basal augmenté de 15 o/o et un Q. R. anormal, c'est-à-dire bas, au-dessous de 0,8 et voisin de 0,7 : cela veut dire que le sujet n'utilise pas habituellement le glucose malgré une pression élevée de sucre et qu'il consume ses graisses et protéines d'une manière exagérée. Ceci est le comble de l'insuffisance glycolytique.

L'insuffisance glycolytique apparaît encore après ingestion de glucose ; ici encore il faut distinguer deux

modalités : 1° si le diabète est modéré, l'ingestion de glucose (20 grammes suffisent, Achard) élève la glycémie plus haut et plus lontemps que chez le sujet normal. Ceci constitue l'épreuve de la glycémie alimentaire, vulgarisée depuis lontemps en Amérique du Nord avant d'être répandue en France par Baudouin, Achard et Rouillard, etc. L'ingestion de glucose élève le quotient respiratoire mais elle l'élève souvent de peu parce qu'il est voisin de 1, c'est-à-dire du maximum : ceci veut dire qu'avant l'expérience, le sujet vivait déjà sur son glucose, il continue simplement ensuite. Elle accroît les échanges gazeux, ce qui veut dire qu'une quantité plus grande de glucose a été consommée par l'organisme (le Q. R. élevé atteste que c'est du glucose qui a fait les frais de cet accroissement de métabolisme gazeux). En résumé dans le diabète modéré, l'ingestion de glucose élève le quotient respiratoire et les échanges gazeux comme chez le sujet normal, mais cette élévation se fait au prix d'un accroissement de glycémie excessif (Chabanier et Lebert) ; ceci forme le premier degré de l'insuffisance glycolytique ; 2° Si le diabète est intense, l'ingestion de glucose élève la glycémie plus haut et plus longtemps que chez le sujet normal et aussi que chez le diabétique modéré. Elle n'élève pas sensiblement le quotient respiratoire qui reste voisin de 0,75 : ceci veut dire que le sujet vivait avant l'expérience sur ses graisses surtout et un peu sur ses protéines et qu'il continue après comme avant, l'ingestion de sucre le laisse froid. Elle n'augmente pas les échanges gazeux, mais parfois les diminue un peu (Benedict et Joslin). Ceci encore prouve que l'ingestion de sucre a laissé l'organisme froid malgré la haute pression de sucre qu'elle a produite dans le sang : c'est le comble de l'insuffisance glycolytique.

Naturellement, entre ces deux extrêmes d'insuffisance glycolytique, on trouve toute une gamme d'intensités et on peut dire que la mesure contemporaine de la glycé-

mie, du Q. R. et des échanges gazeux est la manière la plus précise et la plus nuancée que nous ayons actuellement de « prendre le pouls » au diabète.

Les notions sur les échanges gazeux et le quotient respiratoire ont été longtemps confuses, embrouillées par des contradictions ; c'est à Benedict et Joslin que l'on doit d'avoir élucidé en 1910, par la technique impeccable du laboratoire de la Carnegie Institution, la différence du métabolisme gazeux suivant que le diabète est intense ou modéré. Avant eux, et même après eux, de nombreux auteurs ont fait des constatations fractionnées et trouvé : le métabolisme gazeux normal (Pettenkofer et Voit, Leo, Weintraud et Laves). le Q. R. bas (Pettenkofer et Voit, Weintraud et Laves), l'immobilité en position basse du Q. R. après ingestion de glucose chez certains diabétiques (Hanriot, Weintraud et Laves), une certaine ascension du Q. R. après ingestion de glucose chez d'autres diabétiques (Hanriot, Weintraud et Laves), l'accroissement tantôt normal, tantôt inférieur à la normale et même nul de la production de CO^2 après ingestion de glucose (Johansson), la non augmentation de la concentration du CO^2 dans l'air exhalé après ingestion de 20 grammes ou injection de 6 grammes de glucose (Achard et Desbouis), le retard (une heure à 1 h. 25 après l'ingestion) de l'accroissement des échanges gazeux après ingestion de glucose et même la diminution des échanges gazeux pendant l'heure qui suit l'ingestion de 20 grammes de glucose (Achard et Léon Binet). Pour ma part, j'ai mesuré les échanges gazeux après ingestion de 20 grammes de glucose dans 7 cas de diabète en faisant une à trois mesures dans un laps de temps de 1 heure à 1 h. 30 après l'ingestion. J'ai trouvé quatre fois un accroissement de quotient respiratoire comme chez le sujet normal et un accroissement parallèle des échanges gazeux ; une fois, le Q. R. resta immobile à 1 (c'est-à-dire à la perfection glyco lytique) et les échanges gazeux restèrent immobiles à 3 cmc.2 de CO^2 kilominute, c'est-à-dire à la normale pendant les soixante minutes qui suivirent l'ingestion ; enfin deux fois, le Q. R. s'est abaissé notablement après l'ingestion de dextrose, mais les échanges gazeux ont subi un accroissement, il est vrai, moindre qu'à l'habitude. Cet abaissement du Q. R. avait déjà été observé par Nehring et Schmoll dans

la période qui suit immédiatement l'ingestion de glucose ; d'ailleurs je l'ai trouvé également chez un sujet cachectique non diabétique et Desbouis (obs. XI page 39 de sa thèse) fait la même observation chez un typhoïdique non glycosurique tout au début de sa convalescence.

Je n'ai pas trouvé dans mes expériences de raison de ne pas accepter la doctrine établie par Benedict et Joslin sur le métabolisme gazeux des diabétiques après ingestion de glucose et c'est d'elle que je suis parti pour les essais ultérieurs.

Quant au rapprochement de la glycémie et des échanges gazeux, c'est à Chabanier, et, à travers lui, à Ambard, qu'on doit d'en voir l'utilité : de ce rapprochement, en effet, naît un surcroît de clarté sur l'intensité du diabète tel qu'il ne me semble pas exister de moyen plus satisfaisant de mesurer le degré de la maladie. Cette notion a le grand avantage pratique de faire apprécier l'étendue de l'amélioration produite par un agent antidiabétique : on dira que le rendement de l'appareil glycolytique est d'autant plus amélioré qu'il produit une glycolyse plus forte à plus basse pression de sucre.

II. — Le test

Il faut mesurer d'abord le degré d'insuffisance glycolytique du sujet diabétique par des déterminations associées de la glycémie, du Q. R. et des échanges gazeux avant et après ingestion de sucre. Il faut refaire la même épreuve en y ajoutant, soit en injection, soit en ingestion, la substance dont on recherche l'activité glycolytique ; on pourra également expérimenter cette substance sans lui associer l'ingestion de sucre, car cette dernière n'a pour but que de grossir l'effet, le sucre étant déjà présent en quantité assez grande dans les humeurs de l'organisme pour qu'on n'ait pas absolument besoin d'en ajouter.

Ce test a plusieurs avantages. Il est sensible : la moindre combustion de sucre augmente le Q. R. et les échanges gazeux. Il n'a pas d'inertie : les échanges gazeux nous mettent au courant des variations de la glycolyse à mesure qu'elles se produisent. Le renseignement qu'il fournit n'est pas déformé par la transmission pulmonaire. Il en va différemment du test glycosurique dont la réponse est tardive et s'opère par l'intermédiaire du rein qui déforme le message. Une objection semblable s'applique au test acétonurique que Chabanier à préconisé pour déceler le moment de la marée glycémique descendante où la glycolyse cesse d'être « suffisante ». La même objection s'applique encore au test azoturique. Sans doute, toute poussée de glycolyse diminue la glycosurie directement, l'acétonurie et l'hyperazoturie indirectement, mais ces manifestations ne suivent pas la glycolyse comme son ombre ; elles en sont décalées et, de plus, elles se font jour à travers le rein qui peut les déformer ; or, ces deux facteurs d'erreur, le décalage et la déformation rénale, sont des coefficients indéterminés.

III. — Le sujet d'expérience

Pour appliquer le test que j'ai choisi, j'ai préféré m'adresser à l'homme plutôt qu'au chien dépancréaté. On a vu plus haut que la plupart des essais antérieurs importants ont été pratiqués sur l'animal et surtout sur le chien rendu diabétique. S'il fallait absolument employer le chien, c'est plutôt au chien incomplètement dépancréaté qu'il faudrait s'adresser, parce que son diabète, plus nuancé, ressemble plus au diabète humain courant ; or on a vu qu'au contraire, la plupart des expériences de réduction du diabète ont été exécutées sur des chiens totalement dépancréatés, souvent même sur des chiens récemment dépancréatés, ce

qui n'est pas pour améliorer les conditions de l'expérience.

Au contraire, on doit s'efforcer de faire beau jeu à la substance dont on cherche à découvrir l'action antidiabétique. Aussi est-on tenté de s'adresser plutôt à l'homme et au diabète humain. D'ailleurs l'homme est un sujet d'expériences meilleur à plusieurs points de vue : il est moins que l'animal sujet à subir les variations émotives de la ventilation pulmonaire (qui faussent le Q. R. et le M. B.) et de la glycémie (que Kleiner, dans les expériences relatées plus haut, a essayé de diminuer par l'anesthésie au chlorure d'éthyle ou l'injection préalable de morphine) ; mais surtout il se prête beaucoup mieux aux déterminations de métabolisme gazeux : celles-ci doivent, en effet, être exécutées dans les conditions du métabolisme basal, c'est-à-dire chez un sujet qui est à jeun, qui est resté au repos le plus possible depuis douze à quatorze heures, qui reste immobile et en équilibre thermique pendant toute l'expérience ; or on obtient difficilement du chien qu'il reste immobile pendant les heures préalables et le temps de l'expérience et qu'il reste en équilibre thermique, c'est-à-dire ne se refroidisse pas en gardant l'immobilité pendant la durée de l'expérience.

Au contraire, l'homme qu'on a instruit et persuadé reste aussi rigoureusement tranquille que possible et, dans une salle à la température de 16 ou 17 degrés, étant modérément couvert, n'a ni chaud ni froid et se trouve en équilibre thermique, si bien que toute augmentation des échanges gazeux pourra être imputée sans inquiétude à des modifications nutritives indépendantes de la régulation thermique aussi bien que de l'activité musculaire. Si l'on voulait se persuader de la difficulté d'employer le chien pour ces mesures d'échanges gazeux dans des périodes de temps assez courtes, il suffirait de parcourir les tables d'expérience de Murlin et Kramer

étudiant l'influence de l'alcali sur le métabolisme respiratoire du chien dépancréaté totalement et partiellement : on y voit par exemple, que le M. B. étudié avant l'expérience passait d'heure en heure de 16 calories 43 à 10,65-16,28-14,44; des sautes si importantes et capricieuses indiquent qu'on ne peut pas avoir toute confiance dans ces déterminations pour la mesure du M. B. en des temps courts.

IV. — La Pratique du test

L'application pratique du test humain que j'ai choisi va comporter des déterminations de glycémie, de Q. R. et d'échanges gazeux.

La *glycémie* peut se déterminer par un grand nombre de procédés. En France, c'est le procédé de Bertrand qui paraît être le plus répandu, en Angleterre et en Amérique celui de Benedict et celui de Folin et Wu, l'un et l'autre colorimétriques. J'ai choisi le procédé de Epstein qui est une forme légèrement modifiée du Lewis-Benedict. Ce procédé a l'avantage d'être rapide et d'exiger peu de sang, ce qui permet de faire des dosages répétés à intervalles rapprochés. Le principe de Benedict consiste à faire réduire par le liquide glucosé qu'on étudie de l'acide picrique en acide picramique, et à doser colorimétriquement l'acide picramique transformé en picramate de sodium de coloration rouge brun. On lui reproche de ne pas doser seulement le glucose. Ce procédé est pratiquement suffisant, surtout pour déterminer des variations de glycémie dans un temps court, plus importantes ici que la détermination très précise de la valeur absolue de la glycémie. Il a été employé en France par Mlle Mendelssohn, puis par Achard, Ribot et Léon Binet, Rouillard. En pratique, on prélève à la veine ou à la racine de l'ongle ou au lobule de l'oreille 2/10 de centimètre cube de sang qu'on

reçoit dans 8/10 de centimètre cube d'eau distillée ou d'eau fluorurée ; on jette le mélange dans 1 cmc. 5 de solution aqueuse saturée d'acide picrique, on filtre, on prend 1 centimètre cube du filtrat, on le réduit par chauffage à 2 gouttes environ, on ajoute 0 cmc. 5 de solution à 10/100 de $CO^3 Na^2$, on réduit par chauffage et on reprend le résidu par 1 centimètre cube d'eau distillée ; on a une solution rouge brune, on le verse dans un tube d'hémoglobinomètre de Gowers gradué en cinquantièmes de centimètre cube et on ajoute de l'eau jusqu'à obtenir la couleur d'un étalon titré.

Pour l'étude du *quotient respiratoire et des échanges gazeux*, j'ai employé la technique établie par mon maître M. Langlois pour l'étude des échanges gazeux des mineurs au travail et employée avant moi dans le service de M. Achard par Desbouis.

On applique sur le visage du sujet un masque en caoutchouc du type du masque de guerre de Tissot, muni de la soupape dite de Tissot portant un orifice inspiratoire et un orifice expiratoire. A partir de l'orifice expiratoire un tube de caoutchouc mène l'air expiré dans un flacon en verre à 3 tubulures de 8 litres environ ; l'air pénètre par une des tubulures jusqu'au fond du vase et sort en haut par une autre tubulure, traverse un tube de caoutchouc qui le mène à un spiromètre de Verdin où se mesure la ventilation d'expiration ; le flacon a une troisième tubulure médiane qui porte deux tubes de verre à pipette coudés à angle droit : un de ces tubes porte un petit sac en caoutchouc qui se distend pendant l'expiration et sert de régulateur de pression en diminuant la résistance à l'expiration, l'autre tube porte une poire aspiratrice semblable à celle de la soufflerie de thermocautère qui permet de prélever à l'intérieur du flacon de verre des échantillons de plusieurs expirations et de récolter ainsi de « l'air moyen » qu'on emmagasine dans un petit ballon de caoutchouc. Quand

on veut mesurer exactement la valeur absolue des échanges gazeux, par exemple pour une détermination de M. B. il faut prendre la température du gaz qui traverse le spiromètre ainsi que la pression barométrique du moment et consulter des tables qui permettent de ramener le volume de l'air expiré à T. P N. sec, c'est-à-dire à température de 0 degré, à pression barométrique de 760 mm. et état sec. Dans les expériences que j'ai faites et où je n'étudie que des variations d'échanges gazeux dans une période courte de 1 h. 30 à 2 heures au plus, cette correction est inutile parce que la température, la pression, l'hygrométrie ne doivent pas varier notablement pendant l'expérience : aussi l'ai-je négligée.

L'analyse de l'air expiré moyen doit se faire le plus tôt possible après le prélèvement parce que le ballon de caoutchouc laisse diffuser le gaz, ce qui empêche que sa composition reste inaltérée pendant longtemps. J'ai préféré pour l'analyse l'appareil de Haldane à celui de Laulanié parce qu'il est plus facile à transporter près du lit du sujet. Dans cet appareil, on remplit de l'air à étudier une burette de 10 centimètres cubes graduée en centième de centimètres cubes dans ses 3 centimètres cubes inférieurs. On envoie cet air d'abord dans une pipette chargée de potasse où le Co^2 est absorbé instantanément ; on connaît par le volume restant la quantité de Co^2 qui était présente. Ensuite on envoie le gaz dans une pipette contenant du pyrogallate de potassium et après de nombreux passages, et vérification bien faite que le volume restant demeure constant, c'est-à-dire qu'on est bien arrivé à la fin de l'absorption (c'est le point délicat de l'analyse, qui n'exige d'ailleurs que certaine patience), on mesure le gaz restant : l'O^2 est mesuré par le volume absorbé total moins le volume de Co^2. On connaît alors le pourcentage de Co^2 et d'O^2 dans l'air expiré.

Pour établir le Q. R. il faut déterminer la quantité d'O^2

inspiré qui répond à la quantité d'O^2 expiré ; pour cela on se fonde sur le pourcentage d'azote de l'air analysé : on sait que l'air inspiré analysé avec l'appareil de Haldane contient 79,1 o/o d'azote ; on connaît donc la quantité d'O^2 inspiré répondant à la quantité d'O^2 expiré en appliquant la formule suivante :

$$O^2 \text{ inspiré} = N^2 \text{ expiré} \times \frac{20,9}{79,1}, \text{ c'est-à-dire pratiquement,}$$

$$\text{le logarithme de } \frac{20,9}{79,1} \text{ étant } \bar{1},42197$$

$$O^2 \text{ inspiré} = \text{antilog. de (log. } N^2 \text{ expiré} + \bar{1}.42197)$$

On en déduit :

$$O^2 \text{ consommé} = O^2 \text{ inspiré} - O^2 \text{ expiré}$$

$$\text{et enfin, le Q. R} = \frac{CO^2}{O^2 \text{ cons.}}$$

A l'analyse de l'air expiré moyen, on ajoute une mesure de la ventilation pulmonaire au spiromètre pendant dix minutes par exemple ; pendant qu'elle se fait, il est bon de noter la fréquence respiratoire et la fréquence du pouls.

Toutes ces déterminations doivent être effectuées dans les conditions du M. B., c'est-à-dire que le sujet doit être à jeun, et au repos depuis douze à quatorze heures, rester couché et immobile pendant l'expérience, et que la température de la chambre doit être d'environ 16 à 17 degrés pour que le sujet se sente en équilibre thermique, c'est-à-dire n'ait ni chaud ni froid.

La détermination de la ventilation de dix minutes sert à mesurer l'intensité des échanges gazeux : celle-ci s'exprime soit par la production de CO^2 soit par la consommation d'O^2 pendant la période de dix minutes. Il est utile de relever à la fois ces 2 valeurs parce qu'elles n'ont pas la même signification. En lisant les relevés d'expériences on devra avoir clairement présente à l'esprit cette notion fondamentale : l'amélioration de l'état diabétique est d'autant plus marquée que l'accrois-

sement de la production de CO^2 est plus grand et l'accroissement satellite de la consommation d'O^2 plus petit. Le Q. R. indiquait seulement la qualité du phénomène produit ; la mesure des échanges gazeux y ajoute une notion de quantité qui indique l'intensité de l'action antidiabétique. En effet, l'accroissement de la production de CO^2, quand il va avec une augmentation moindre (nulle ou faible) de la consommation d'O^2 est un signe d'amélioration du diabète parce qu'il traduit un accroissement dans la combustion du sucre. Mais quand il va avec une diminution de la consommation d'O^2 il est un signe d'amélioration encore plus grande du diabète parce qu'il indique non seulement une recrudescence de la consommation du glucose mais une diminution des autres métabolismes, une régression de cette phtisie protéo et lipolytique qui rend le diabète pernicieux.

V. — L'extrait

L'extrait que j'ai employé m'a été préparé par mon ami Henri Carrion : c'est une décoction en eau salée physiologique de pancréas de porc au quart, c'est-à-dire que 1 centimètre cube répond à 0 gr. 25 de glande fraîche. Pour précipiter les protéines il a été ajouté pendant l'ébullition de l'HCl qui a été ensuite neutralisé : l'extrait a été mis en ampoules de 5, 10 et 20 centimètres cubes Sa réaction a été mesurée dans le laboratoire de MM. Carrion et Borrien par Ch. O. Guillaumin qui a trouvé :

$$P_H = -6,5$$

autrement dit, le liquide est légèrement acide et a une

$$C^H = 3,16 \times 10^{-7}$$

c'est-à-dire une acidité de 3 dix millionièmes de normalité environ.

M. Ch. O. Guillaumin a également mesuré l'abaisse-

ment du point cryoscopique de cet extrait : il est de : — 1°14. La teneur en chlorures est de 14 gr. 33 par litre : elle s'explique en partie par le fait que la décoction a été préparée avec de l'eau salée physiologique, en partie par la richesse saline du pancréas, en partie aussi par l'addition d'HCl suivie de neutralisation à la soude ; la part des chlorures dans l'abaissement du point cryoscopique est de — 0,83 ; le reste est dû à d'autres sels tirés du pancréas.

M. Ch. O. Guillaumin a encore recherché dans ce liquide la présence de la choline libre par la réaction de Florence : il n'en a pas trouvé.

§ 2. — Expériences

J'ai pratiqué sur le diabétique avec la décoction de pancréas trois sortes d'expériences : 1° injection intraveineuse de décoction de pancréas sans ingestion de glucose ; 2° injection intraveineuse de décoction de pancréas avec ingestion de glucose ; 3° ingestion de décoction de pancréas associée à l'ingestion de glucose.

Enfin j'ai recherché sur le sujet normal l'effet de l'injection intraveineuse de la décoction pancréatique.

Pour la clarté plus grande de l'exposition je relaterai d'abord l'effet de la décoction de pancréas chez le sujet normal, bien que je n'aie pas fait d'abord cette recherche.

I

Expériences d'injection d'extrait pancréatique a un sujet normal (non diabétique)

Sujet n° 1. — Homme hospitalisé pour rhumatisme chronique, qui n'est pas et n'a jamais été diabétique.

11 heures 16' :

Glycémie	1 gr. 18	
Ventilation 10'..	50 litres	(cette mesure de ventilation n'est pas tout à fait sûre)
CO^2.....	2,9	
$CO^2 + O^2$.....	20,6	
O^2 consommé ...	3,28	
Q.R.....	0,884	
Prod. CO^2 10'...	1.450 cc.	
Cons. O^2 10.....	1.640 cc.	
Pouls	70	
Respiration	18	

Injection intraveineuse lente de quarante centimètres cubes d'extrait ; au début, pendant quelques secondes, palpitations, battements dans la tête. Pourtant cinq minutes plus tard le pouls est encore à 70.

35' après :

Glycémie.....	0 gr. 70	décroissement 0 gr. 48 c'est-à-dire 41 o/o.
Ventilation 10'..	77 litres	
CO^2	2,5	
$CO^2 + O^2$.....	20,8	
O^2 Consommé..	2,63	
Q.R.....	0,951	accroissement 0,067
Prod. CO^2 10'....	1.925 cc.	accroissement 475 cc. c'est-à-dire 32 o/o

Cons O^2 10'	2.025 cc.	accroissement 385 cc. c'est-à-dire 23 o/o
Pouls	70	
Respiration	18	

1 heure 20 après :

Glycémie.....	non mesurée	
Ventilation 10'...	77 litres	
CO^2.....	2,4	
$CO^2 + O^2$.....	20,8	
O^2 Consommé ...	2,53	
Q.R.	0,948	accroissement 0,064
Prod. CO^2 10' ...	1.848 cc.	accroissement 398 cc. c'est-à-dire 27 o/o
Cons. O^2 10'.....	1.948 cc.	accroissement 308 cc. c'est-à-dire 19 o/o

Chez ce sujet, sous l'influence de l'injection d'extrait, le Q. R, s'est élevé de 0,067 après trente cinq minutes et il se maintient encore à ce niveau élevé (0,95) après une heure vingt minutes ce qui indique un progrès de l'organisme dans l'utilisation du sucre ; la glycémie s'est abaissée de 0,48 c'est-à-dire de 41 o/o tandis que la production de CO^2 était augmentée de 32 o/o après trente-cinq minutes et de 27 o/o après une heure vingt minutes : la consommation d'oxygène était aussi accrue de 23 o/o et de 19 o/o aux heures correspondantes. Ces trois faits permettent d'inférer à un accroissement de la combustion du glucose dans l'organisme sous l'influence de l'extrait pancréatique : en effet l'augmentation seule du métabolisme gazeux ne permettrait pas de dire quel élément a fait les frais de cette flambée, mais l'élévation concomitante du quotient respiratoire oblige à penser que ce sont les saccharides qui ont été le combustible de cette flambée et l'abaissement contemporain de la glycémie vient par surcroît confirmer cette opinion.

Sujet n° 2. — C'est un adulte infantile de 80 kilos qu'on soupçonne d'être atteint d'une affection hypophy-

saire (l'hypophyse fait une ombre notable sur la radiographie), qui est « l'inverse » d'un diabétique ainsi que me l'a montré l'expérience suivante : je lui fais ingérer le matin à jeun 85 grammes de dextrose et lui injecte en même temps 1 centimètre cube d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse qui devrait le rendre momentanément diabétique (s'il était capable de le devenir pour si peu). Au début le quotient respiratoire est 0.953, le métabolisme gazeux CO^2 10' est de 1.604 centimètres cubes (ce qui ferait un métabolisme basal au kilominute de 2 cmc. CO^2 ; la normale étant 2 cmc. 96 c'est un abaissement de métabolisme basal de 32 0/0, ce qui est la règle dans l'infantilisme), la glycémie est de 1 gr. 13. Une heure dix après le début le Q. R. atteint 1,050, il dépasse l'unité ce qui indique une mise en réserve de saccharides et leur transformation en graisse (Hanriot et Richet), le métabolisme s'est accru de 62 centimètres cubes et la glycémie de 0 gr. 42. Deux heures quarante après le début le Q. R. monte encore plus haut, à 1,182, le métabolisme s'est accru de 272 centimètres cubes c'est-à-dire de 170/0, la glycémie atteint 1 gr. 02 : elle est non seulement revenue au point de départ mais a subi une oscillation en sens inverse et s'est abaissée de 0,11 sur le taux initial. Naturellement il ne s'est produit pendant cette épreuve aucune glycosurie. Ce sujet utilise donc parfaitement les hydrates de carbone, les utilise et les administre mieux même qu'un sujet normal et cela malgré l'injection diabétogène d'extrait hypophysaire ; aussi n'est-il pas exagéré de dire qu'il est l'inverse d'un diabétique.

J'ai essayé sur lui l'injection intraveineuse d'extrait pancréatique ; en voici le résultat :

11 h. 13' :
Glycémie. . . . . 1 gr. 34
Ventilation 10'. . . 70 litres
CO^2. 2,1
$CO^2 + O^2$ 20,6

O^2 consommé . . .	2,48
Q. R.	0,847
Prod. CO^2 10' . . .	1.470 cc.
Cons. O^2 10'	1.736
Pouls.	77-78
Respiration	23

Injection intraveineuse lente de 40 centimètres cubes d'extrait ; vagues palpitations, battements dans la tête, bouffée de chaleur faciale, au début.

1 h. 5' après :

Glycémie.	1 gr. 20	décroissement de 0 gr. 14, c'est-à-dire 10 o/o.
Ventilation 10'. . .	80 lit. 6	
CO^2.	2,4	
$CO^2 + O^2$	20,9	
O^2 consommé . . .	2,4	
Q. R.	1	accroissement 0,153
Prod. CO^2 10' . . .	1.934 cc.	accroissement 464 cmc. c'est-à-dire 31 o/o
Cons. O^2 10'	1.934	accroissement 198 cc. c'est-à-dire 11 o/o
Pouls	72	
Respiration.	23	

Ce sujet n° 2 confirme les résultats observés chez le sujet n°1 : une heure cinq après l'injection intraveineuse de la même dose d'extrait, le quotient respiratoire s'est élevé de 0,153 (c'est un accroissement très marqué) et a atteint l'unité, ce qui veut dire que l'organisme a atteint la perfection de l'utilisation des sucres ; le métabolisme gazeux en même temps s'est accru, la production de CO^2 de 31 o/o, la consommation d'oxygène de 11 o/o et la glycémie s'est abaissée de 0 gr. 14 c'est-à-dire de 10 o/o ; la conjonction de ces trois phénomènes démontre qu'il s'est produit une flambée de sucre.

II

Expériences d'injection d'extrait pancréatique a des diabétiques

Sujet 1. — Diabète bénin : homme de 56 ans pesant 98 kilos, syphilitique et éthylique ; son diabète est très ancien ; il avait il y a un mois une glycosurie moyenne de 35 grammes pas jour (20 gr. par litre), sans polyurie ni polyphagie, un mal perforant plantaire avec abolition des réflexes rotuliens et achilléens ; le régime alimentaire a fait disparaître facilement la glycosurie ; le mal perforant est guéri, il reste du subictère conjonctival avec foie un peu gros ; il n'y a jamais d'acétonurie.

10 h. 40.

Glycémie.....	1 gr. 42
Ventilation 10'...	67 lit. 6
Co^2.....	3,3
$Co^2 + O^2$.....	20,7
O^2 consommé....	3,55
Q. R.....	0,929
Prod. Co^2 10'.....	2.230 cc.
Cons. O^2 10'.....	2.399 cc.
Pouls.....	57
Respiration.....	15

Injection intraveineuse de 40 cc. d'extrait.

50 minutes après

Glycémie.....	1 gr. 40	décroissement 0,02 négligeable.
Ventilation 10'...	66 lit. 6	
Co^2.....	3,35	
$Co^2 + O^2$.....	20,7	
O^2 consommé.....	3,60	
Q. R.....	0,930	accroissement nul.
Prod. Co^2 10'.....	2.210 cc.	accroissement 20 c., négligeable.
Cons. O^2 10'.....	2.397 cc.	accroissement nul.
Pouls.....	58-59	
Respiration.....	15	

1 h. 25 après

Glycémie.....	1 gr. 40	stationnaire.
Ventilation 10'...	63 lit. 8	
Co^2.....	3,3	
$Co^2 + O^2$.....	20,8	
O^2 consommé.....	3,43	
Q. R.....	0,962	accroissement 0,033
Prod. Co^2 10'.....	2.104 cc.	décroissement 126 cc. c'est-à-dire 5 o/o.
Cons. O^2 10'.....	2.188 cc.	décroissement de 211 cc. c'est-à-dire 9 o/o.
Pouls.....	57	
Respiration.....	15	

Sujet 2. — C'est une femme de 68 ans pesant 53 kilogrammes, modérément glycosurique (30 gr. par litre environ), non polyurique (1 litre 1/2 à 2 litres), albuminurique (3 à 4 gr.), non acidosique.

11 h. 30

Glycémie.....	3 gr. 06	
Ventilation 10'...	62 lit. 6	(nombre probablement exagéré par l'émotion du sujet, la respiration étant suspirieuse, altérée par l'angoisse).
CO^2.....	2,7	
$CO^2 + O^2$.....	20,7	
CO^2 Consommé..	2,95	
QR.....	0,915	
Prod. CO^2 10'....	1.690 cc.	
Cons. O^2 10'.....	1.846 cc.	
Pouls.....	92	
Respiration.....	23	

Injection intraveineuse de 20 cc. d'extrait.

30' après :

Glycémie.....	2 gr. 60	décroissement de 0 gr.46 c'est-à-dire 15 o/o.
Ventilation 10'...	54 lit. 6	décroissement de 6 litres c'est-à-dire 9 o/o (l'angoisse est apaisée, il n'y a plus de polypnée émotive).
CO^2.....	3,2	

$CO^2 + O^2$..... 20,7
O^2 consommé.... 3,45
Q. R..... 0,927 accroissement 0,012 négligeable.
Prod. CO^2 10'..... 1.746 cc. accroissement 56 cc. c'est-à-dire 3,7 o/o.
Cons. O^2 10'..... 1.883 cc. accroissement 37 cc. c'est-à-dire 2 o/o.
Pouls..... 88
Respiration..... 21

Sujet 3. — Diabète de gravité moyenne, acidose légère (réaction de Legal positive).

11 h. 30' :
Glycémie..... 3 gr. 80
Ventilation 10'... 53 lit. 4

L'air expiré n'est pas prélevé à cause d'une avarie de la poire aspiratrice.

Pouls 95
Respiration..... 22

Injection intraveineuse de 20 cc. d'extrait.

30' après :
Glycémie..... 3 gr. 16 décroissement de 0 gr. 64 c'est-à-dire 16 o/o.
Ventilation 10'... 62 lit. 4 accroissement de 9 litres c'est-à-dire 16 o/o.
Pouls..... 87
Respiration..... 24

Sujet 4. — Subcoma diabétique ; amputé deux jours avant pour gangrène du pied ; mort le lendemain vingt-trois heures après l'expérience. Acétonurie très marquée (Legal et Gerhardt très positifs).

4 heures après midi :
Glycémie..... 2 gr. 96
Ventilation 10'... 63 lit 1
CO^2..... 2,1
$CO^2 + O^2$..... 20,1
O^2 consommé.... 3,11
QR..... 0,675

Prod. CO^2 10'.... 1.324 cc.
Cons. O^2 10'..... 1.962 cc.
Pouls..... 108
Respiration 18
T. rectale, 37° 3.

Injection intraveineuse de 35 cc. d'extrait :

Pas de malaise.

40' après :

Glycémie.....	2 gr. 96	stationnaire.
Ventilation 10'...	63 lit. 8	
CO^2.....	2,4	
$CO^2 + O^2$.....	20,4	
O^2 consommé	3,03	
Q. R.....	0,792	accroissement 0,117
Prod. CO^2 10'.....	1.530 cc.	accroissement 206 cc. c'est-à-dire 15 o/o
Cons. O^2 10'.....	1.933 cc.	décroissement 29 cc. c'est-à-dire 1,5 o/o
Pouls.....	108	
Respiration	18	

Environ une heure après l'injection le malade a frissonné modérément pendant plusieurs minutes.

1 heure 20 après :

Glycémie.....	3 gr. 48	accroissement 0 gr. 52 c'est-à-dire 17 o/o
Ventilation 10'...	80 lit.	
CO^2.....	2,6	
$CO^2 + O^2$.....	20,6	
O^2 consommé.....	2,98	
Q. R.....	0,872	accroissement 0,197
Prod. Co^2 10'.....	2.092 cc.	accroissement 768 cc. c'est-à-dire 58 o/o
Cons. O^2 10'.....	2.384 cc.	accroissement 422 cc. c'est-à-dire 21,5 o/o
Pouls.....	103	
Respiration	16	

Voilà quatre diabétiques qui réagissent assez différemment à l'injection d'extrait pancréatique, au moins en apparence. Le sujet 1 qui est au moment de l'épreuve au plus bas étiage de son diabète puisqu'il n'a plus de

glycosurie, qu'il n'a pas d'acetonurie, qu'il a un métabolisme basal inférieur à la normale, comme un obèse qu'il est, éprouve un léger rehaussement de son quotient respiratoire, juste pour « accuser le coup » ; mais il faut remarquer qu'il a un quotient respiratoire de départ élevé, semblable à celui d'un homme qui utilise les sucres. Quant aux échanges gazeux, ils n'ont pas été accrus du tout et même, au bout de une heure vingt-cinq minutes ils sont en baisse de 5 o/o pour le CO^2 produit, de 9 o/o pour l'O^2 consommé, sur le métabolisme de départ et la glycémie reste immobile. Voici donc un sujet, diabétique latent, qui ne fait pas sous l'influence de l'extrait la flambée de sucre observée chez les deux individus que j'ai considérés comme normaux au paragraphe 1. Est-ce que ceci doit être rapproché du subictère, du gros foie, de l'appétit faible, des antécédents éthyliques très lourds qui porteraient à supposer un déficit des fonctions hépatiques et notamment de la fonction glycogénolytique du foie, de la sécrétion hépatique d'amylase ?...

Le sujet 2 est intermédiaire pour l'intensité du diabète entre le sujet 1 et le sujet 3 ; il y a chez lui glycosurie actuelle et pas d'acidose. Trente minutes après l'injection d'extrait pancréatique, la glycémie s'est abaissée de 0 gr. 46 c'est-à-dire de 15 o/o ; le quotient respiratoire s'est en même temps élevé de 0,012, ce qui est négligeable ; mais le Q. R initial était élevé (0,91). Quant aux échanges gazeux, je n'en puis rien dire avec certitude car la première épreuve a été gâtée par l'émotion du sujet, telle que je n'en ai jamais observé de semblable ; je crois que la polypnée émotive doit être rendue responsable de l'apparente diminution de ventilation de 9,5 o/o, car l'émotion respiratoire n'existait plus à la deuxième mensuration de la ventilation ; or comme a montré Lœwy la polypnée augmente l'excrétion de CO^2 (dont elle purge en quelque sorte l'organisme) et fait admettre une valeur trop élevée pour la production du CO^2 et le Q. R. ; c'est

pourquoi si l'on suppose seulement que la ventilation à la première épreuve ait été, sinon moindre, au plus égale à celle de la deuxième épreuve, on obtient pour métabolisme gazeux initial 1.474 centimètres cubes de CO^2 en dix minutes au lieu de 1.690 et dans cette hypothèse l'accroissement supposé des échanges en production de CO^2 serait de 272 centimètres cubes, c'est-à-dire de 18 o.o, ce qui est plus vraisemblable que le résultat que j'ai relevé (accroissement de 3,7 o/o). En somme, toute critique faite, on peut croire que la décoction injectée a élevé le quotient respiratoire et la production de CO^2; elle a d'autre part abaissé certainement la glycémie : cela serait le syndrome d'un accroissement de la glycolyse, d'une flambée de sucre.

Le sujet 3 est un diabète assez grave puisqu'il évolue avec une glycémie élevée et de l'acétonurie habituelle ; l'étude que j'en ai faite, quoique incomplète, montre cependant un accroissement de ventilation important (16 o/o) qui permet de supposer que les échanges gazeux auraient été trouvés augmentés parallèlement si on avait pu analyser l'air expiré, car l'accroissement de ventilation, qui marche d'habitude avec un accroissement de CO^2 (à tel point que Hanriot pensait qu'on pouvait se contenter de la spirométrie pour déceler une variation des échanges gazeux chez un sujet mis en épreuve), coïncide avec un abaissement important de la glycémie (de 0 gr. 64 c'est-à-dire de 16 o/o), ces deux signes pouvant être considérés comme les témoins d'une flambée de sucre allumée par l'extrait pancréatique.

Quant au sujet 4 il est dans l'état de diabète le plus grave : il est en acidose (il va mourir le lendemain), son Q. R, est très bas, inférieur à 0,68, c'est le type de quotient observé par Benedict et Joslin dans les états les plus sévères ; le pouls est très rapide bien qu'il n'y ait pas de fièvre et les auteurs précités, qui ont aussi observé cette tachycardie, la rapprochent de l'augmentation du méta-

bolisme basal (15 o/o) et de l'abaissement du Q. R. pour l'attribuer à l'acidose c'est-à-dire à un métabolisme d'où le glucose est absent et qui dérive surtout des graisses.

Aussi est il remarquable de voir l'injection de décoction pancréatique élever ce Q. R. si faible au point de l'amener à être presque un pur quotient de saccharides. En même temps les échanges ont subi l'accroissement également considérable de 58 o/o en production de CO^2 et 21,5 o/o en consommation d'oxygène. Par contre la glycémie s'est accrue de 0 gr. 52 c'est-à-dire de 17 o/o. La flambée de sucre a eu lieu puisque les échanges et le quotient ont monté parallèlement. Il faut d'ailleurs remarquer qu'au temps quarante minutes, la glycémie n'a pas encore bougé que déjà les échanges se sont accrus de 15 o/o en production de CO^2 sans guère bouger en consommation d'oxygène (décroissement de 1,5 o/o). Mais dans la deuxième phase de l'épreuve les échanges gazeux subissent un nouvel accroissement de 43 o/o pour la production de CO^2 et de 20 o/o pour la consommation d'oxygène. Il ne faudrait pas considérer cet accroissement de la consommation d'oxygène comme un signe néfaste indiquant l'aggravation du diabète : en effet pour un accroissement de consommation d'oxygène de 422 centimètres cubes, l'accroissement de production de CO^2 a été de 768 centimètres cubes. Ceci veut dire qu'avec la même consommation d'oxygène qu'avant l'expérience il a été fabriqué sous l'influence de l'injection d'extrait au moins 346 centimètres cubes (768 — 422) de CO^2 en plus ; ce nombre montre l'importance de la conversion du métabolisme, de son déplacement des graisses vers le sucre. Quant à la glycémie qui était auparavant immobile elle est montée en même temps de 0 gr. 52. Je suis tenté de croire qu'il n'y aurait pas eu une telle augmentation des échanges si la glycémie ne s'était pas élevée ; car en s'élevant elle joue le rôle utile qu'Ambard et Chabanier attribuent à l'hyperglycémie, un surcroît de sucre

venant forcer la main à l'insuffisance glycolytique des tissus.

De cet accroissement insolite de la glycémie il faut rapprocher un incident également insolite consigné dans l'expérience et qui s'est produit précisément dans la période entre quarante minutes et une heure vingt, c'est-à-dire dans la période où la glycémie a monté; à ce moment le malade a frissonné.

Le frisson est un moyen de mobiliser le glycogène contenu dans les dépôts musculaires et, partant, d'élever la glycémie. On sait que le froid élève la glycémie (Lépine) : or c'est probablement par le mécanisme de ce que Richet a appelé le frisson thermique.

On sait aussi que les physiologistes se servent des injections de strychnine pour vider les dépôts de glycogène du corps (foie et muscles), en produisant l'augmentation du tonus musculaire qui n'est à tout prendre qu'un long frisson ; or l'animal strychniné élève sa glycémie (Bang). Je suis donc porté à croire que mon malade a élevé sa glycémie parce qu'il a frissonné. Pourquoi a-t-il frissonné ? Si le frisson était survenu peu de temps après l'injection d'extrait, je croirais volontiers qu'il a été secondaire à une rupture de l'équilibre colloïdal du sang ; mais je n'ai pas observé d'habitude cet effet hémoclasiant. Je crois plutôt que le frisson a été un procédé de l'organisme pour élever vite la glycémie et ainsi accroître vite le métabolisme du sucre en élevant sa pression dans les humeurs. En effet pour un diabétique en acidose grave il a y un intérêt vital et impérieux à accroître son métabolisme des saccharides pour protéger les protéines et les graisses et diminuer d'autant l'acidose pernicieuse. Est-ce que le diabétique en acidose grave ne peut pas recourir au frisson pour élever sa glycémie et tenter ainsi un suprême effort de glycolyse comme un homme recourt au frisson pour se défendre du refroidissement qui le gagne ? Le frisson de l'homme qui lutte contre le froid n'est en définitive (Richet a montré qu'il élevait le Q. R. et les échanges gazeux) qu'un moyen d'accroître sa glycémie et sa glycolyse, en somme un moyen de se réchauffer par une flambée de sucre. Le même frisson aboutissant à la même flambée de sucre a la double vertu de sauver du froid et de l'acidose.

Je suis tenté d'admettre que le frisson a formé chez mon malade un effort de réaction contre l'acidose, encouragé par la présence de l'extrait de pancréas qui lui apportait un renfort de pouvoir glycolytique. Je le crois d'autant plus volontiers que j'ai été frappé par la bassesse initiale de la glycémie (2 gr. 96) pour un malade en subcoma diabétique : celle-ci était inférieure à la « glycémie critique » du moment, c'est-à-dire à la glycémie indispensable pour qu'un tel sujet ne mourût pas de « faim de sucre » ; aussi eût on été tenté d'introduire du sucre dans l'organisme de ce malade (ainsi qu'il est d'ailleurs classique de rendre la main aux hydrocarbonés quand le coma acidosique est menaçant) pour élever le niveau du glucose dans son sang et le porter au-dessus du « seuil d'utilisation » : il semble que la nature ait poursuivi la même fin en élevant la glycémie par un de ses procédés glycoélévateurs, le frisson.

Dans l'observation des sujets 3 et 4, tous deux acidosiques à des degrés divers, je crois devoir relever encore une diminution de la tachycardie qui passe chez le premier de 93 à 87 et chez le second de 108 à 103 au moment de l'accroissement des échanges gazeux. Est-ce là une des manifestations mineures de l'effet utile que produit dans l'organisme l'accroissement de la glycolyse? Ce ralentissement léger du pouls serait le témoin de la renaissance transitoire de l'activité glycolytique, de la régression de l'acidose, en somme d'un éclair de guérison.

III

Expériences d'ingestion de dextrose après injection d'extrait pancréatique chez des diabétiques

Sujet 1. — C'est le même que le sujet 1 du paragraphe II.

Avant de pratiquer sur lui l'injection d'extrait com-

binée à l'ingestion de dextrose, il convenait de lui faire ingérer d'abord du dextrose seulement. Cette expérience a été faite alors qu'il était glycosurique sans acétonurie.

5 décembre 1920.

10 h. 45

Glycémie. . . .	2,gr. 32
Ventilation 10'.	72 litres
CO^2.	2.45
$CO^2 + O^2$ . . .	20,45
O^2 consommé. .	3,02
Q. R.	0,811
Prod. CO^2 10'. .	1.764 cc.
Cons. O^2 10'. . .	2.174 cc.
Pouls.	56-57
Respiration. . .	15,

Ingestion de 25 grammes de glucose.

50' après :

Glycémie. . . .	2 gr. 68	accroissement 0 gr. 36 c'est-à-dire 15 o/o.
Ventilation 10'. . .	68 litres.	
CO^2	2,9	
$CO^2 + O^2$.	20,45	
O^2 consommé. . .	3,47	
Q. R.	0,836	accroissement 0,025.
Prod. CO^2 10'. . .	1.972 cc.	accroissement 208 cc. c'est-à-dire 11 o/o.
Cons. O^2 12'.	2.359 cc.	accroissement 185 cc. c'est-à-dire 8,5 o/o.
Pouls	60-62	
Respiration.	15-16	

1 h. 20 après :

Glycémie.	2 gr. 24	décroissement 0 gr. 0 8 c'est-à-dire 3 o/o.
Ventilation 10'. . .	73 lit. 4	
CO^2.	2,8	
$CO^2 + O^2$.	20,6	
O^2 consommé . . .	3,18	
Q. R.	0,880	accroissement 0,069.

Prod. CO^2 10'....	2.055 cc.	accroissement 291 cc. c'est-à-dire 16 o/o.
Cons. O^2 10'.....	2.334 cc.	accroissement 160 cc. c'est-à-dire 7 o/o.
Pouls	60	
Respiration	14	

Dans cette épreuve il se comporte, en apparence, comme un sujet normal, car l'ingestion de sucre élève le quotient, accroît les échanges gazeux et l'hyperglycémie est matée au bout de une heure vingt minutes puisque le taux du sucre sanguin est non seulement revenu au niveau initial mais un peu au-dessous de ce niveau ainsi qu'on l'observe chez le sujet sain et en général chaque fois qu'on modifie un équilibre humoral. Pourtant ce sujet est diabétique puisqu'il a besoin d'une « pression de sucre » de 2 gr. 30 environ pour en faire l'utilisation.

Cette épreuve d'ingestion de 20 grammes de glucose a été refaite trente-sept jours plus tard : au début le Q. R. est 0,984, la production de CO^2 10' est à 2.160 centimètres cubes ; cinquante minutes après l'ingestion le Q. R. s'élève de 0,037 et atteint 1,021 ; la production de CO^2 s'est accrue de 172 centimètres cubes. A ce moment il n'y a plus de glycosurie ; le malade utilise le sucre et il est capable de le transformer en graisses, puisque son quotient est élevé et peut dépasser l'unité.

L'épreuve d'ingestion de 20 grammes de dextrose combinée à l'injection d'extrait pancréatique a été exécutée trente jours après la première épreuve d'ingestion. En voici les résultats :

4 janvier 1921.

11 h. 23 :

Glycémie.....	1 gr. 54
Ventilation 10'...	68 lit. 8
CO^2.....	3,1
$CO^2 + O^2$.....	20,4

O^2 consommé. . .	3,73
Q. R	0,850
Prod. Co^2 10'....	2.132 cc.
Cons. O^2 10'.....	2.566 cc.
Pouls	61
Respiration.....	15

11 h. 40 : ingestion de 20 grammes de glucose.

12 heures : fin d'injection intraveineuse de 19 centimètres cubes d'extrait pancréatique.

45' après l'ingestion de sucre (c'est-à-dire 25 m. après l'injection d'extrait).

Glycémie.....	1 gr. 84	accroissement 0,30.
Ventilation 10'...	68 lit. 6	
CO^2.....	3,6	
$CO^2 + O^2$.....	20,6	
O^2 consommé....	3,98	
Q. R	0,904	accroissement 0,054.
Prod. CO^2 10'....	2.469 cc.	accroissement 337 cc. c'est-à-dire 16 o/o.
Cons. O^2 10'.....	2.730 cc.	accroissement 164 cc. c'est-à-dire 6,4 o/o.
Pouls	59	
Respiration.....	15	

65' après l'injection de sucre (45 m. après l'injection d'extrait) :

Glycémie.....	1 gr. 64	accroissement 0,10.

Les mesures respiratoires n'ont pas pu être faites.

L'adjonction de l'injection d'extrait pancréatique à l'ingestion de glucose a augmenté l'accroissement des échanges respiratoires en production de CO^2 et l'ascension du quotient mais n'a pas eu d'influence sur la glycémie.

Cet effet favorable de l'extrait pourrait ne pas apparaître à la simple lecture des nombres rapportés, si l'on ne prenait pas garde à l'heure des observations. La différence devient évidente quand on met les phénomènes en graphique, en portant les temps en abscisses et les modifications glycémiques et gazeuses en ordonnées. On voit alors que la pente des accroissements de

Q. R. et de production de CO^2 est accrue par la présence de l'extrait pancréatique.

Sur le même malade j'ai recherché l'effet de l'ingestion d'une dose plus élevée de glucose (50 gr.).

Le 15 janvier 1921 :

10 h. 41 :

Glycémie.....	1 gr. 80
Ventilation 10'. .	72 lit. 8
CO^2.....	3,2
$CO^2 + O^2$.....	20,5
O^2 consommé . ..	3,71
Q. R.	0,862
Prod. CO^2 10'. .	2.339 cc.
Cons. O^2 10'. .	2.700 cc.
Pouls.	58
Respiration. . .	16

Ingestion de 50 grammes de dextrose.

50' après :

Glycémie.	2 gr. 70	accroissement 0,90
Ventilation 10'. .	77 lit.	
CO^2.	3,2	
$CO^2 + O^2$.	20,8	
O^2 consommé. .	3,33	
Q. R.	0,961	accroissement, 0,099
Prod. CO^2 10'. . .	2 464 cc.	accroissement 125 cc. c'est-à-dire 5 o/o
Cons. O^2 10'. . .	2.564	décroissement 136 cc. c'est-à-dire 5 o/o
Pouls.	59	
Respiration non relevée		

2 heures après :

Glycémie.	2 gr. 35	accroissement 0,55
Ventilation 10'. .	74 lit.	
CO^2.	3,1	
$CO^2 + O^2$.	20,2	
O^2 consommé. . .	3,98	
Q. R.	0,779	décroissement 0,083
Prod. CO^2 10'. . .	2.294 cc.	décroissement 45 cc. c'est-à-dire 2 o/o

Cons. OC^2 10'. . . 2.945 cc. accroissement 245 cc. c'est-à-dire 9 o/o

Cette épreuve amène de la glycosurie.

On voit que ce sujet n'a pas pu maîtriser cet apport massif de 50 grammes de dextrose ; sans doute son quotient et ses échanges se sont accrus d'abord mais dans la deuxième heure ils se sont abaissés au-dessous du niveau de départ, sauf la consommation d'O^2 qui augmente notablement (signe d'aggravation du diabète); il y eu d'abord une flambée de sucre et une excitation du pouvoir glycolytique (c'est l'oscillation ascendante) ; il y a eu ensuite une dépression de ce pouvoir glycolytique, comme une fatigue (c'est l'oscillation descendante) et pendant tout ce temps la glycémie s'est maintenue bien au-dessus de son niveau de départ, et ceci est caractéristique du diabète.

Le 14 janvier 1921 (la veille) ce malade avait été soumis à l'expérience d'ingestion de la même dose de glucose (50 grammes) accompagnée d'injection d'extrait pancréatique. En voici le relevé :

11 heures 18' :

Glycémie.	1 gr. 60
Ventilation 10'. .	68 lit. 1
CO^2.	3,2
$CO^2 + O^2$.	20,6
O^2 consommé. . .	3,58
Q. R.	0,894
Pr d. CO^2 10'. . .	2.181 cc.
Cons. O^2 10'. . .	2.438 cc.
Pouls.	56
Respiration. . . .	15

Ingestion de 50 grammes de glucose et injection intraveineuse de 40 centimètres cubes d'extrait.

50' après :

Glycémie	accident
Ventilation 10'. .	68 lit. 4
CO^2.	3,4

$CO^2 + O^2$.	21	
O^2 consommé . . .	3 gr. 27	
Q. R	1,039	accroissement 0,145
Prod. CO^2 10'. . . .	2 325 cc.	accroissement 144 cc. c'est-à-dire 6 o/o.
Cons. O^2 10'	2.236 cc.	décroissement 202 cc. c'est-à-dire 8 o/o.
Pouls.	56	
Respiration	16	

1 h. 30 après :

Glycémie.	2 gr. 05	accroissement 0,45
Ventilation 10'. . .	75 lit. 2	
CO^2.	3,4	
$CO^2 + O^2$.	21	
O^2 consommé . . .	3,27	
Q. R	1,039	accroissement 0,145
Prod. CO^2 10'. . . .	2.556 cc.	accroissement 375 cc. c'est-à-dire 17 o/o.
Cons. O^2 10'	2.459 cc.	accroissement 21 cc. c'est-à-dire 0,8 o/o négligeable.
Pouls	56	
Respiration	15	

Jusqu'à 5 heures du soir, au moins, il n'y a pas de glycosurie.

Cette absence de glycosurie après ingestion associée est à opposer au résultat inverse obtenu avec la même dose de sucre ingérée seule. L'adjonction de l'injection d'extrait pancréatique à l'ingestion de 50 grammes de glucose a augmenté beaucoup l'accroissement du quotient et celui de la production de CO^2 sans augmenter la consommation d'O^2 et en diminuant l'hyperglycémie. Il semble que l'ingestion pure de dextrose à la dose de 50 grammes ait fatigué, épuisé le pouvoir glycolytique du moment ; il semble que grâce à l'extrait injecté cette fatigue ait été évitée.

Sujet 2. — 59 ans, 81 kilos.

Diabète ancien, actuellement glycosurie faible (15 gr. par jour environ).

L'épreuve d'ingestion de 20 grammes de glucose donne le 15 décembre 1920 les résultats suivants :

Glycémie initiale. .	1 gr.92	
30' après :		
Glycémie	2 gr. 50	accroissement 0 gr.58.
65' après :		
Glycémie	2 gr. 60	accroissement 0 gr. 68.

Le 3 janvier 1921 je pratique sur lui l'épreuve d'ingestion de 20 grammes de dextrose associée à l'injection de décoction de pancréas.

11 h. 30 :

Glycémie	1 gr. 38
Ventilation 10' . .	48 litres
CO^2	3,3
$CO^2 + O^2$	20,5
O^2 consommé . . .	3,81
Q. R.	0,866
Prod. CO^2 10' . .	1.584 cc.
Cons. O^2 10' . . .	1.828 cc.
Pouls	64
Respiration . . .	20

Ingestion de 20 grammes de glucose, puis vingt-cinq minutes plus tard injection de 15 centimètres cubes d'extrait pancréatique.

35' après :

Glycémie	1 gr. 68	accroissement 0,30
Ventilation 10'. .	60 lit. 7	
CO^2.	3,1	
$CO^2 + O^2$	20,8	
O^2 consommé . .	3,23	
Q. R	0,960	accroissement 0,094
Prod. CO^2 10' . .	1.881 cc	accroissement 297 cc. c'est-à-dire 19 o/o,
Cons. O^2 10' . . .	1.960 cc.	accroissement 132 cc. c'est-à-dire 7 o/o.
Pouls	61	
Respiration . . .	20	

Cet accroissement marqué du quotient et des échanges pour une ascension faible de la glycémie donne à penser que l'extrait pancréatique a joué chez ce sujet le même rôle que chez le précédent.

IV

Expériences d'ingestion de dextrose associée a l'ingestion d'extrait pancréatique

Sujet 1. — C'est le même que le sujet 1 des paragraphes 2 et 3. J'ai montré au paragraphe 3 comment il se comportait après ingestion isolée de 50 grammes de glucose.

Le 17 janvier (2 jours après l'épreuve précédente) je lui fais ingérer à la fois dextrose et extrait. Je me passe des glycémies pour ne pas abuser de sa complaisance mise à épreuve le 14 et le 15 janvier.

11 h. 20 :

Ventilation 10'. . .	63 lit. 9
CO^2.	3.3
$CO^2 + O^2$.	20,2
O^2 consommé . . .	4,18
Q. R	0,789
Prod. CO 10'. . .	2.110cc.
Cons. O^2 10'	2.671 cc.

Ingestion simultanée de 50 grammes de glucose et 60 centimètres cubes d'extrait pancréatique.

1 h. 10' après :

Ventilation 10'. .	69 lit. 6	
CO^2	3,4	
$CO^2 + O^2$	20,8	
O^2 consommé . .	3,53	
Q. R.	0,963	accroissement 0,174
Prod. CO^2 10'. .	2.264 cc.	accroissement 154 cc. c'est-à-dire 7 o/o
Cons. O^2 10'. . .	2.457 cc.	décroissement 214 cmc. c'est-à-dire 8 o/o

A la suite de cette épreuve il n'apparaît pas de glycosurie (au moins jusqu'à cinq heures du soir).

Sujet 2. — C'est le même que le sujet 2 du paragraphe 3. Le 23 janvier 1921 (2 jours après l'épreuve d'ingestion isolée de 20 grammes de glucose rapportée précédemment) En raison de la pusillanimité de ce malade je suis obligé de me passer des recherches de glycémie.

10 h. 55' :

Ventilation 10' . .	72 lit. 7
CO^2.	2,9
$CO^2 + O^2$	20,3
O^2 consommé . .	3,66
Q. R.	0,792
Prod. CO^2 10' . .	2.108 cc.
Cons. O^2 10' . . .	2.661 cc.
Pouls.	61
Respiration. . . .	21

Ingestion de 20 grammes de glucose mêlés à 60 centimètres cubes d'extrait pancréatique.

1 h. 10 après :

Ventilation 10'. .	75 lit. 7	
CO^2.	3,2	
$CO^2 + O^2$	20,8	
O^2 consommé . .	3,33	
Q. R.	0.961	accroissement 0,169
Prod. CO^2 10' .	2.422 cc.	accroissement 314 cc. c'est-à-dire 15 o/o
Cons. O^2 10' . . .	2.521 cc.	décroissement 140 cc. c'est-à-dire 5 o/o

Dans ces deux expériences le Q. R. s'élève considérablement, la production de CO^2 s'élève aussi et la consommation d'O^2 diminue. C'est le plus grand effet antidiabétique qui soit possible.

Il semble donc que la substance active de l'extrait pancréatique peut pénétrer dans l'organisme par la voie digestive sans être détruite. Le résultat de la première

expérience est équivalent à celui de l'injection intraveineuse d'extrait associée à l'ingestion de la même dose de glucose chez le même sujet rapportée au paragraphe III Il faut encore remarquer que dans ces deux épreuves d'administration d'extrait l'ingestion de 50 grammes de glucose n'amène pas de glycosurie, tandis que chez le même sujet l'ingestion de la même dose de sucre non-associée à l'administration d'extrait pancréatique rapportée au paragraphe III produit de la glycosurie et en même temps une aggravation du diabète, indiquée par l'accroissement de la consommation d'O^2, après une amélioration légère et passagère dans la première heure.

Ces différences apparaissent au mieux quand on fait le graphique des phénomènes en portant en abscisses les temps et en ordonnées les variations de glycémie, Q. R., production de CO^2 et consommation d'O^2. A défaut de ce graphique le tableau ci-joint facilite déjà la comparaison des trois expériences.

		50 grammes dextrose ingéré	50 grammes dextrose ingéré + extrait injecté	50 grammes dextrose ingéré + extrait ingéré
Glycémie.	0 h.	1 gr. 80 ‰	1 gr. 60 ‰	
accroissement	1re heure	0,90	x (accident)	
	2e heure	0,55	0,45	
Q. R.	0 h.	0,862	0,894	0,789
accroissement	1re heure	+ 0,099	+ 0,145	+ 0,174
	2e heure	— 0,083	+ 0,145	
Prod. Co^2 10'	0 h.	2.339 cc.	2.181 cc.	2.110 cc.
accroissement	1re heure	123 cc. 5 %	144 cc. 6 %	154 cc. 7 %
	2e heure	45 cc. 2 %	375 cc. 17 %	
Cons. O^2 10'	0 h.	2.700 cc.	2.438 cc.	2.671 cc.
accroissement	1re heure	— 136 cc. — 5 %	— 202 cc. — 8 %	— 214 cc. — 8 %
	2e heure	+ 245 cc. + 9 %	+ 21 cc. + 0.8 % (négligeable)	
Glycosurie après l'épreuve		présente	absente	absente

V. — Résumé des expériences

1° L'injection intraveineuse d'une décoction de pancréas de porc au quart à la dose de 20 à 40 centimètres cubes est inoffensive ; elle amène parfois dans les premières secondes quelques palpitations, quelques battements dans la tête, une bouffée de chaleur faciale, mais aucun malaise sérieux.

2° Elle produit chez le sujet non diabétique un accroissement marqué des échanges respiratoires avec élévation du quotient respiratoire et un abaissement de la glycémie.

3° Chez les diabétiques elle détermine aussi l'accroissement des échanges gazeux avec élévation du quotient respiratoire et l'abaissement de la glycémie.

4° L'injection de décoction de pancréas, quand on l'associe à l'ingestion de 20 à 50 grammes de glucose, produit chez le diabétique un accroissement des échanges et du quotient respiratoire plus élevé qu'on ne l'observerait après l'ingestion toute pure de glucose et, de plus, elle diminue l'hyperglycémie alimentaire ; ce syndrome d'accroissement des échanges avec élévation du Q. R. et abaissement de la glycémie est caractéristique de l'utilisation des sucres par les tissus, c'est à-dire d'un regain d'activité glycolytique, d'une régression temporaire du diabète. En effet le diabétique qui n'est pas en grande acidose est encore capable d'utiliser le sucre ingéré, mais c'est au prix d'une élévation excessive de la glycémie qui entraîne la glycosurie et d'autres inconvénients nombreux et qui constitue donc un mécanisme de compensation très imparfait. L'extrait pancréatique injecté produit la même utilisation du sucre et plus souvent une utilisation bien plus grande, sans élever la glycémie ou même en l'abaissant : ceci est proprement attaquer le diabète de front et c'est le vaincre pour un temps. La

substance active de la décoction de pancréas serait donc bien pour le diabétique un véritable « autacoïde » ainsi que parle Schæfer, c'est-à-dire « quelque chose comme un médicament que l'organisme fabrique lui-même pour lui-même ».

5° L'effet que j'ai décelé par l'injection intraveineuse de 20 à 40 centimètres cubes d'extrait pancréatique, je l'ai obtenu — les deux fois que je l'ai cherché — par ingestion de 60 centimètres cubes du même extrait, ce qui permet de supposer que la substance antidiabétique de la décoction de pancréas est bien un cristalloïde capable de traverser la membrane intestinale sans être décomposé et qui aurait la chance de parvenir sans être arrêté dans les tissus où elle joue son rôle.

CHAPITRE IV

CRITIQUE DE L'EFFET PRODUIT PAR LA DÉCOCTION DE PANCRÉAS

Je ne crois pas qu'on puisse douter que le test biologique auquel j'ai eu recours décèle vraiment une action anti-diabétique.

1° Mais on peut objecter que l'action anti-diabétique est une propriété de bien des substances qui n'appartiennent pas à l'organisme normal et ne peuvent pas être considérées comme l'excitant normal de l'appareil d'utilisation du glucose. C'est ainsi que Thompson s'est laissé àtort décourager par la remarque que l'action de son extrait n'était pas « spécifique » (il avait trouvé un effet anti-diabétique aux injections de salvarsan et de peptone). En effet, toutes sortes de substances autonomotropes, vagotoniques sont anti-diabétiques : sécrétine (Abelous et Soula), pilocarpine (Falta), muscarine (Ehrmann), choline (Gautrelet), peptone intra-veineuse (Glæssner et Pick). Cela veut dire que ces substances agissent sur le rouage « vague » qui n'est qu'un des rouages de l'appareil de l'utilisation des sucres fait de cellules avec leurs ferments, de nerfs végétatifs (vagues et sympathiques), de glandes endocrines. Pour être à l'abri de cette objection il faudrait démontrer que la substance active n'a pas seulement une action nerveuse mais aussi une action directe sur les cellules et leurs ferments, c'est-à-dire sur le ferment glycogénolytique (amylase hépatique) qu'elle inhiberait et sur le ferment glycolytique de tous les tissus qu'elle exciterait. Il est

d'ailleurs vraisemblable que la substance glycorégulatrice issue du pancréas n'agit pas seulement sur le rouage fermentatif mais aussi sur le rouage nerveux de l'appareil glycorégulateur ; on voit, en effet, la sécrétine qui commande la marche de l'appareil trypsinocrine agir à la fois sur les cellules acineuses et sur les nerfs sécrétoires (vague) du pancréas ; le système nerveux végétatif est intriqué avec les glandes de l'organisme de telle sorte qu'il semble vain de vouloir les dissocier et leur prêter des excitants physiologiques rigoureusement séparés.

2° J'ai tenu à me défendre de l'objection de la choline. Celle-ci a fait fureur entre 1907 et 1910 ; on lui attribuait l'effet hypotenseur des extraits d'organe qu'on a ensuite attribué à l'état colloïdal de la plupart de ces extraits ; on lui prêtait une propriété antidote de l'adrénaline non seulement au point de vue hypertenseur mais aussi diabétogène : Gautrelet soutenait alors que l'extrait pancréatique débarrassé de sa choline n'a plus d'action antidiabétique à l'égard de l'adrénaline. Heureusement mon extrait ne contient pas de choline libre ainsi que M. Ch.-O. Guillaumin l'a constaté par la réaction de Florence.

3° L'objection moderne la plus redoutable est celle de l'alcalinité. La mode actuelle est aux C_H et C_{OH}. Or il est prouvé que l'accroissement d'acidité augmente la glycogénolyse dans le foie, que l'accroissement d'alcalinité augmente la glycolyse dans l'organisme. Aussi n'est-il pas étonnant que certains auteurs aient émis l'hypothèse que la sécrétion interne du pancréas n'est pas autre chose qu'une sécrétion d'alcali. Murlin, bien qu'il ait observé, après des injections de décoction de pancréas (fabriquée à la manière de Starling) qu'il a faites avec Kramer, un effet anti-diabétique qui ne me paraît pas devoir être un effet d'alcalinité, est néanmoins passé au camp des alcalinomanes et, avec Sweet, il propose

l'hypothèse que l'« hormone pancréatique » ne soit qu'« un alcali spécialement adapté » secrété par les îlots de Langerhans. Malheur aux extraits d'organes qui seront tant soit peu alcalins ! Heureusement le mien a, comme l'a mesuré M. Ch. O. Guillaumin, une $P_H = -6,5$, c'est-à-dire une $C_H = 3,16 \times 10^{-7}$ c'est-à-dire une *acidité* minime, d'environ 3 dix millionnièmes de normalité.

4° Faut-il prévoir l'objection de l'eau salée ?

Elle a été repoussée par Banting et Best qui ont récemment montré que l'injection d'une grande quantité d'eau salée ne modifie pas la glycémie. Il est d'ailleurs connu depuis longtemps que l'administration de sel est plutôt diabétogène qu'antidiabétique. Déjà en 1855 Claude Bernard avait remarqué qu'un lapin qui tolérait sans avoir de glycosurie une injection sous-cutanée de 1 gramme de sucre dans 25 grammes d'eau présentait de la glycosurie quand on ajoutait 2 grammes de NaCl à cette solution ; depuis cette époque un grand nombre d'expérimentateurs ont étudié ce qu'on appelle la « glycosurie saline » (Bock et Hoffmann, Martin Fisher, Brown, Burnett, etc...) ; quand l'eau salée est très hypertonique elle détermine une forte hyperglycémie mais la glycosurie peut manquer (Wilenko). Que l'eau salée injectée soit iso ou hypertonique, elle engendre toujours, immédiatement, le diabète. Ce n'est donc pas à une action de l'eau salée qu'on peut attribuer l'action antidiabétique qui se manifeste dans mes expériences.

5° Faut-il attribuer cette action à la présence dans l'extrait de certains ions favorisant la glycolyse, cations alcalins ou alcalino-terreux (K, Ca, Mg.) ? Certains auteurs (Ehrmann et Wolff, Lœwi et Weselko) pensent que la consommation de sucre dans l'organisme aurait pour régulateur une certaine concentration et une certaine proportion de certains ions alcalins et alcalinoterreux dans les humeurs et qu'une modification — inconnue — de l'équilibre de ces ions accélérerait ou ralentirait la

glycolyse. Mon extrait a-t-il introduit l'ion bienfaisant pour le diabète ? Je n'en puis rien dire.

6° Mais s'il parvient à échapper à cette objection ionique encore trop vague pour qu'on l'en défende davantage, il lui reste peut-être le droit de contenir la substance régulatrice du métabolisme des sucres, la substance anti-diabétique.

CHAPITRE V

ESSAI DE SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ACQUISES SUR L'ACTION ANTI-DIABÉTIQUE DES EXTRAITS PANCRÉATIQUES.

L'existence de l'activité anti diabétique des extraits de pancréas me paraît être incontestable : on la décèle dans les expériences que j'ai exécutées et dans un grand nombre de celles qui ont été pratiquées avant et après les miennes. Pourtant on est troublé d'apprendre qu'elle n'a pas été trouvée par des expérimentateurs tels que Gley, Hédon, Doyon.

Cette activité appartient aux extraits alcooliques éthyliques ou méthyliques comme aux extraits aqueux. Sur plusieurs points les expérimentateurs se contredisent.

L'extrait chauffé à la température d'environ 100° a été trouvé actif dans mes expériences et dans celles de Lépine. De Meyer, Starling, Thompson Cohnheim, Hall, Murlin et Kramer, Waterman, Kende, Sandmeyer, Langfeldt. Il a été trouvé inactif par Banting et Best, Cammidge, Forsyth et Howard.

L'activité de l'extrait introduit par la voie digestive est nulle pour Banting et Best (en lavement) ; elle existe au contraire dans mes expériences d'ingestion. Paulesco l'a trouvée positive après injection dans une branche de la veine porte.

La rapidité de l'effet est plus grande en injection intraveineuse qu'en injection sous-cutanée suivant Banting et Best.

La durée de l'effet anti-diabétique des extraits injectés

varie suivant les auteurs de quelques heures à vingt-quatre heures avec maximum dans les heures qui suivent l'injection. Pour ma part, j'ai trouvé cet effet dans les deux heures qui suivent l'administration du produit pancréatique mais je n'ai pas recherché si cette action se prolongeait. La durée de l'effet est plus grande en injection sous-cutanée qu'en injection intra-veineuse selon Banting et Best.

A la suite de la phase d'amélioration, plusieurs expérimentateurs ont noté une phase d'aggravation du diabète (Murlin et Kramer, Paulesco).

L'intensité de l'effet est proportionnelle à la quantité d'extrait introduite. Paulesco trouve que l'injection d'un tiers de pancréas a moins d'action que celle de deux tiers de pancréas. De même, Banting et Best trouvent que la diminution de la glycémie est proportionnelle à la quantité d'extrait qu'ils injectent. Cette notion leur permet de définir l'activité d'un extrait. Macleod avec ses collaborateurs a pris pour unité antidiabétique la quantité d'extrait qui est capable d'abaisser à 0, 45 o/oo en quatre heures la glycémie d'un lapin normal. Zuelzer proposait de doter l'activité antidiabétique des extraits en fonction de la quantité d'adrénaline dont ils pourraient neutraliser l'effet diabétogène ; Macleod a récemment proposé le même procédé de titrage. Quant à la nature chimique de la substance active, elle est encore inconnue. Quelques auteurs (Iscovesco, Waterman, Kende) ont pensé trouver la sécrétion interne glycorégulatrice dans un lipoïde qu'ils ont extrait du pancréas.

Mais pour si peu isolée qu'elle soit, la substance glycorégulatrice du pancréas a déjà reçu plusieurs noms : Zuelzer l'appelait « pancreashormon », Vahlen l'appelle « métaboline », Macleod et ses collaborateurs ont adopté l'appellation d' « insuline » que Schæfer lui a donnée et qui indique que cette substance est secrétée par les îlôts de Langerhans. Pour ma part, je préfère-

rais l'appeler d'un nom grec et je proposerais celui d' « endonèse » (ενδον interne, — νησος, ilôt). Ce mot sonne aussi bien que celui d'insuline et il participe du prestige de la langue hellénique ; il a l'avantage aussi d'indiquer à la fois la nature *endocrine* et tout autant que le mot de Schæfer l'origine « insulaire » de la substance qu'il désigne ; enfin il a encore l'avantage d'être homogène à l'épithète « pancréatique » qui lui revient de droit : plutôt que « l'insuline pancréatique » il vaut mieux dire l' « endonèse pancréatique «, ces deux mots étant l'un et l'autre dérivés du grec.

CHAPITRE VI

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES EXTRAITS PANCRÉATIQUES

Pour ma part, je ne l'ai pas essayée, mais je n'ai pas trouvé de contre-indication à son emploi. Mes sujets ont souvent présenté dans la première minute ou les premières secondes de l'injection intraveineuse de 20 à 40 centimètres cubes d'extrait, qui durait de trois à cinq minutes, de légères palpitations, des battements dans la tête, une bouffée de chaleur faciale, mais le pouls pris aussitôt après l'injection ne s'est jamais trouvé accéléré.

Thompson a renoncé à l'emploi de sa décoction parce qu'elle donnait de la céphalée et un malaise assez accusé dans les heures qui suivaient l'injection.

Zuelzer à dû renoncer à employer l'extrait dissous dans l'eau salée qu'il faisait préparer par la firma Schering de Berlin parce que l'injection intraveineuse de ce produit, ainsi qu'il l'avouait et que Forschbach l'a contrôlé, déterminait de la céphalée avec fièvre à 39 degrés, 40 degrés, parfois vomissements et perte de connaissance et dans quelques cas le lendemain de la stomatite ou de l'herpès labial ; pourtant cet extrait donnait à peine la réaction du biuret et ne devait donc guère déterminer de choc protéique.

Macleod et ses collaborateurs ont essayé sur l'homme diabétique l'extrait alcoolique par précipitations fractionnées mis au point par Collip ; ils ont obtenu un effet antidiabétique des plus nets sans action secondaire

nocive. Par contre ils ont mis en garde contre l'inconvénient qui peut résulter d'un excès d'activité de l'extrait employé et qui semble être une conséquence de l'hypoglycémie. En effet, chez le lapin, quand la glycémie s'abaisse à 0,45 /1000 on observe des convulsions entrecoupées de coma et ces accidents cèdent à l'injection de glucose.

Les recherches des auteurs canadiens se poursuivent et il semble qu'entre leurs mains, l'application thérapeutique de l'extrait de pancréas soit près de recevoir sa solution pratique, très pratique même, puisque certains des promoteurs de la méthode ont pris un brevet international dont ils ont confié l'exploitation à l'Université de Toronto.

CONCLUSIONS

I. — Chez le sujet normal l'injection intraveineuse de 20 à 40 centimètres cubes d'une décoction de pancréas de porc au 1/4 produit un accroissement marqué des échanges respiratoires, une élévation du Q. R. et un abaissement de la glycémie.

II. — Chez le diabétique, elle produit aussi l'accroissement des échanges gazeux, l'élévation du quotient respiratoire et l'abaissement de la glycémie.

III. — Cette injection intraveineuse, quand on lui associe l'ingestion de 20 à 50 grammes de glucose, produit chez le diabétique un accroissement des échanges gazeux et du quotient respiratoire plus grand et une hyperglycémie moins élevée qu'après l'ingestion toute pure de glucose.

Cette action se produit encore quand l'extrait est non plus injecté, mais ingéré à la dose de 60 centimètres cubes.

IV. — Ce syndrome d'accroissement des échanges gazeux et du quotient respiratoire associé à l'abaissement de la glycémie est caractéristique de l'utilisation du sucre par les tissus, c'est-à-dire d'un regain d'activité glycolytique, d'une régression actuelle du diabète.

L'extrait pancréatique bouilli exerce donc une action anti-diabétique.

V. — L'extrait étant totalement déprotéiné, acide à 3 dix-millionièmes de normalité et dépourvu de choline libre, son action ne peut être interprétée ni par

un choc protéique ni par un effet de choline ni par un effet d'alcalinité ; l'effet de l'eau salée ne peut pas être incriminé davantage.

Il est donc permis de penser que cet extrait contient une substance anti-diabétique issue du pancréas.

VI. — La substance anti-diabétique est soluble dans l'eau, thermostable, et peut pénétrer dans l'organisme par la voie digestive sans perdre son activité.

VII. — Comme son introduction dans l'organisme n'a pas d'inconvénient notable, il est permis d'entrevoir son utilisation thérapeutique en augmentant la concentration des extraits et en les administrant par la voie digestive de façon subintrante.

Vu : le président de la thèse,
CH. ACHARD

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE (1)

Abelous et Soula. — Action de la sécrétine sur le métabolisme (C. R. Acad. Sc., *170*, p. 579, 1920).

Achard et Desbouis. — Recherches cliniques sur l'insuffisance glycolytique par l'étude du quotient respiratoire (Soc. Biol., 1913, t. I, p. 385).

Achard et Léon Binet. — Recherches cliniques de l'insuffisance glycolytique par les échanges respiratoires (Soc. Biol. 10 juin 1922).

Achard, Ribot et Léon Binet. — Recherches sur l'hyperglycémie adrénalinique (Rev. de médec., nos 9-10, 1921).

Achard, Ribot et Binet. — Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée (C. R. Soc. Biol., *82*, p. 788, 1919).

Adelheim. — Ueb. d. Langerhans, schen Inseln im P. u. ihre Bezieh. z. Diabetes (Petersburger Med. Woch., 30, 359).

Agadschanianz. — Ueber den Einfluss des Adrenalins auf das in der Leber enthaltene Glycogen (Bioch. Zeitsch., *2*, p. 148, 1907).

Alexander u. Ehrmann. — Untersuchungen über Pankreasdiabetes, besondersüber das Blut der Vena pancreaticoduodenalis (Zeits. f. exper. Path., *5*, p. 367, 1908).

Allen. — J. of Metabolic Research, 1922, *1*, p. 251, § 9, Literature a. discussion.

— Microscopic pathology of the Pancreas in 570 unselected hospital Cases (Journ. Metab. Research., 1922, *1*, p. 221-250).

Ambard. — Glycémie et glycosurie (Medicina, mars-avril 1914 et association française d'Urologie, séance du 11 octobre 1919).

Ambard et Chabanier. — Les glycémies (XVe Congrès franç. de Méd. Strasbourg, 1921).

Aron. — Sur le développement des îlots de Langerhans fonctionnels dans le pancréas embryonnaire (C. R. Soc. Biol., *83*, p. 1445, 1920).

1. On trouvera des revues concernant l'opothérapie pancréatique (thérapeutique et expérimentale) dans l'ouvrage de Carnot et dans les articles de Leschke et de Rosenberg.

Ausset. — Traitement du diabète pancréatique par l'ingestion de pancréas de veau (Sem. médic., *15*, p. 376, 1895).

Bálint u. Molnàr. — Einfluss des Pankreaspressaftes auf den Blutkreislauf (Zeit. f. experiment. Path. und. Ther., *11*, p. 333, 1912).

Banting a. Best. — Pancreatic extracts (J. of Laboratory a. clinical medicine, mai 1922, *7*, nº 8).

— Internal Secretion of Pancreas (J. of Laboratory a. clinical Medecine, février 1922, *7*, n° 5).

Banting, Best, Collip, Macleod, Noble. — The effects of Insulin on experimental hyperglycemia in Rabbits (Amer. J. Physiol., *62*, p. 559, novembre 1922).

Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher. — Pancreatic Extracts in Treatment of Diabetes Mellitus (Canad. Med. Assoc. J., *12*, n° 3, mars 1922).

Benedict a Joslin. — Metabolism in Diabetes mellitus (Monogr., n° 136. Carnegie Inst. Wash., 1910).

— Metabolism in Severe Diabetes (Monogr., nº 176. Carnegie Inst. Wash., 1912).

Bernard (Claude). — Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, t. I, Paris, 1855, p. 228.

Bernstein u. Falta. — Ueber die Einwirkung von Adrenalin... auf den respiratorischen Stoffwechsel. Verhaudl. 29 Kongress f. inn. Med., 1912.

Biedl. — Innere Sekretion, 3e édit., 1916.

Biedl et Offer. — Ueber Beziehungen der Ductuslymphe zum Zuckerhaushalt (Hemmung von Adrenalinwirkung durch die Lymphe. Wien. Klin. Woch., n° 49, 1907).

Bock u. Hoffmann. — Eine neue Entstehungsweise der Melliturie, Durschspülungsglykosurie (Archiv. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteil., 1871, p. 550).

Burnett. — On the production of glycosuria by the intravenous injection of seawater made isotonic with the blood (J. Biol. chem., *4*, p. 57, 1908).

Cammidge. — Lettre adressée au British Med. Journal, 18 novembre 1922, p. 997. A propos de la communication de Macleod.

Cammidge, Forsyth and Howard. — A study of some factors controlling the normal sugar content of the blood (British. med. J., 15 octobre 1921, p. 586).

Carlson a. Drennan. — The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of the pancreas of the fetus to the blood of the mother (Amer. J. of. Physiol., *28*, 1911).

Carnot. — Opothérapie. Paris, 1910, p. 195,

— Maladies du Pancréas (in Traité de Méd. et Thérap. de Gilbert et Carnot. Paris, 1922).

Carnot et Amet. — De la dégén. des îlots de Langerh. en deh. du diabète (Soc. Biol., 57, II, 1905, p. 359).

Chabanier. — Glycémie et Acétonurie. Un critère pratique du diabète : la glycémie critique (Pr. méd., 1920, p. 242).

Chabanier et Lebert. — Des variations comparées de la glycémie et de la consommation du glucose chez les sujets normaux et chez les diabétiques (Soc. Biol., *83*, n° 13, 1920).

Clark. — The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in Sugar Metabolism (J. exp. med., *24*, 1916, p. 621, et Ibid., *26*, 1917, p. 721).

Claus u. Embden. — Pankreas u. Glykolyse (Hofmeist. Beitr., VI, p. 214, 393).

Cohnheim. — Die Verbrennung der Kohlehydrate im Organismus u. ihre Beeinflussung durch das Pankreas (Z. physiol. Chem., *39*, 1903, p. 336).

— Ueber Kohlehydratverbrennung. II, Mitt. Die Aktivierende Subst. d. Pankreas. Ibid., *42*, 1904, p. 401.

— Ueber Kohlehydratverbrennung. III, Mitt. (Ibid., *43*, 1905, p. 547).

— Ueber Glykolyse, IV, Mitt. Ibid., *47*, 1906, p. 253.

Crofton. — The nature of the internal secretion of the pancreas ; an hypothesis (Dublin. J. of. Medic. Sc., 1921, p. 301).

Cruickshank a Patterson. — The sugar consumption in the surviving normal and diabetic heart (J. of. Physiol., *47*, 1913, p. 381).

Desbouis. — Insuffisance glycolytique. Insuffisance pancréatique. Thèse de Paris, 1914.

Diamare. — Studii comparativi sulle isole di Langerhans (Internationale Monatschrift f. Anat. u. Physiol., *16*, 1899).

Diamare u. Kuliabho. — Z. Frage n. d. physiol. Bedeutung der Langerh. Inseln im Pankreas (Centralblatt Physiol., *18*, p. 432, 1904).

Drennan. — The presence of the internal secretion of the pancreas in the blood (Amer. J. of Physiol., *28*, p. 396, 1911).

Drummond and Paton. — Observation on the influence of adrenaline poisoning on the liver with special reference to the glycogene (J. of Physiol., *31*, 92, 1904).

Dubreuil et Anderodias. — Ilots de Langerh. géants chez un nouveau-né issu de mère glycosurique (Soc. Biol., *83*, n° 34, 1920).

Ehrmann. — Pflügers Archiv., *129*, 1909.

Ehrmann u. Wolf. — Theorien und Untersuchungen über die innere Sekretion des Pankreas (Verh. 27. Kongr. f. Innere Med., 1910, p. 398 ; Z. f. Klin. med., 69, 1910).

Epstein. — An accurate microchemical method of estimation of sugar in the blood (J. of Amer. Med. Assoc., *63*, p. 1667, 7 nov. 1914).

Falta. — Diskussion zum Vortrage von Biedl-Offer (Wien-Klin. Woch., 1907).

Farini et Roncato. — Sur l'action hypotensive du pancréas (Archiv. ital. Biol., *56*, p. 60, 1911).

Fischer (*Martin*). — Ueber die Hervorrufung u. Hemmung von Glykosurie durch Salze (Pflüg Arch., *109*, p. 1, 1905).

Forschbach. — Parabiose u. Pankreasdiabetes (Deut. med. Woch., 1908).

— Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Pankreashormon (Deutsche med. Woch., 1909, p. 2053).

Franca (*La*). — Zeitsch. f. experim. Path. u. Ther., *6*, 1909.

Frugoni. — La glycosurie adrénalinique et l'influence qu'exercent sur elle l'extrait et le suc pancréatique (Arch. ital. de Biol., *50*, p. 209, 1908).

Fuchs u. Roth. — Untersuchungen uber die Wirkung des Adrenalins auf den respiratorischen Stoffwechsel (Zeit. f. experim. Path. u. Ther., *11*, p. 187, 1912).

Fürth (*von*). — Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie, t. II. Leipzig, 1913.

Fürth u. Schwarz (*von*). — Ueber die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Paukreaspræparate (Wien. Klin. Woch., 1911, n° 4).

Gatin-Gruzewska. — Action de l'adrénaline sur la teneur du muscle en glycogène (C. R. Acad. Sc., *142*, p. 1165).

Gautrelet. — Présence de la choline dans certaines glandes. Action de leurs extraits sur la glycosurie adrénalinique (Soc. Biol., *65*, II, p. 174, 1908).

Gellé. — Les pancréatites chroniques diabétogènes et non diabétogènes. Lille, 1913.

Gentès. — Etat des îlots de Langerh. dans 2 cas de diabète maigre (Soc. Biol., *55*, p. 334, 1903).

Glæssner u. Pick. — Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung von Pankreas und Nebennieren (Zeit. f. experim. Path. u. Ther., 1909).

— Verh. 25. Kongr. Inn. Med., 1908.

Gley. — D'après Lépine: Diabète sucré (sur inefficacité d'inject. intrapérit. d'extrait) (Annales de Soc. méd. de Gand, 1900).

Gley et Quinquaud. — La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline (J. de Physiol. et de Path. gén., *17*, p. 807, 1918).

Gutmann. — Beitr. z. Pathologie d. Pankreas bei Diabetes (Virchows Archiv, *172*, p. 493, 1903 et *177*. Suppl., p. 128, 1904).

Hall. — Amer. Journ. of. Phys., *18*, p. 283, 1907.

Hanriot. — Sur l'assimilation du glucose chez l'homme sain et le glycosurique (C. R. Acad. Sc. 1892 et Arch. de Physiol., 1893, p. 248).

Hasselbalch. — Der respirat. Stoffw. der Saügetiereembryo (Skand. Arch., *10*, p. 418).

Hédon. — Sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas (C. R. Soc. Biol., 1890).

— Contribution à l'étude des fonctions du pancréas ; diabète expérimental (Arch. de Méd. expér., 1er mai et 1er juillet 1891).

— Greffe sous-cutanée de pancréas (B., B. 9 avril 1892 et 23 juillet 1892).

— Sur la sécrétion interne du pancréas (C. R. Soc. Biol., *71*, p. 124, 1911).

— Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogenèse du diabète pancréatique (Arch. internat de Physiol., *13* p. 4 et p. 256, 1913).

— Le sang veineux pancréatique possède-t-il une propriété antidiabétique (C. R. Soc. Biol. *74*, p. 238, 1913).

— Travaux de physiologie, p. 133 (inject. d'extraits pancréat.). Paris, 1898.

Heiberg. — Zur pathologischen Anatomie des Diabetes mellitus (Monogr. Kopenhagen, 1910).

— Die Entstehungsweise der Inselveræenderungen und ihr Verhalten bei Diabetes mellitus (Zieglers Beitr., *51*, p. 178, 1911).

Hepburn a. Latchford. — Effect of Insulin on the Sugar consumption of the isolated Surviving Rabbit Heart (Amer. J. Physiol., *62*, p. 177, septembre 1922).

Hugounenq et Doyon (sur l'inefficacité des extraits pancréatiques) (Arch. de Physiol., 1897, p. 834).

Iscovesco. — Propriétés physiologiques d'un liquide extrait du pancréas (Soc. Biol., *75*, II, p. 681, 1913).

Johansson. — Untersuchungen über den Kohlehydrastoffwedsel (Skand. Arch., *21*, p. 1).

Kende. — Bioch. Zeitschr., *82*, 1917.

Kleiner. — The action of intraveinous injections of pancreas emulsions in experimental Diabetes (J. of. biol. chem., *40*, p. 153, 1919).

— Effect of intraveinous injection of pancreas emulsion upon the hyperglycemia due to depancreatization (J. of. biol. chem., *41*, n° 3, p. XVIII, 1920).

Kleiner et Meltzer. — Proc. Nat. Acad. Sc., 1915, I, 338.

Knowlton et Starling. — Experiments on the consumption of sugar in the normal and the diabetie heart (J. of. Physiol., *45*, p. 146, 1912).

Kumagai et Osato. — Experimentelles Studium der inneren Sekretion des Pancreas (The Tohoku J. of experim. med., *1*, p. 153, 1920).

Labbé. — Le diabète sucré. Paris, 1921.

Laffitte. — Soc. méd. Hôpit., 1903.

Lafon. — Sur le passage de la sécrétion int. du pancr. du fœtus à la mère (C. R. Soc. Biol., *75*, p. 266, 1913).

Laguesse. — Sur la variabilité de la glande endocrine du pancréas et ses conséquences pathologiques (Le Scalpel. Bruxelles, *73*, n° 5, 1920).

— Ilôts de Langerhans et sécrétion interne (C.R. Soc. Biol., *57*, II, p. 368, 1905).

Langfeldt. — The partial pancreatectomy. Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes (Acta medica Scandinavica, *53*, f. 1, 1920).

Langlois. — Rech. expérim. sur les conditions physiol. du travail des mineurs (Soc. Biol., juin-juillet 1910 et thèses de Paris de ses élèves Marcou, 1910, et Boussaguet, 1912).

Leo. — Ueber den respiratorischen Stoffevechsel bei Diabetes mellitus (Zeitsch. f. Klin. med., *19*, Suppl., p. 101, 1891).

Lépine. — Le diabète sucré, 1919, et le Sucre du sang. Paris, 1921.

— Effets sur le pancréas de l'inject. de glucose chez le cobaye (Soc. Biol., *55*, 1288, 1903).

Lépine et Boulud. — Influence de la macération de pancréas sur la glycémie et sur le pouvoir glycolytique du sang (C. R. Soc. Biol., *57*, II, p. 160, 1905).

Leschke. — Ueber die Wirkung des Pankreas-extractes auf pankreas-diabetische u. auf normale Tiere (Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abteil.), 1910.

Levene a. Meyer. — J. biol. chem., *9*, 97, 1911 et *11*, 347, 353, 1912.

Lœning und Vahlen. — Ueber Organotherapie bei Diabetes Mellitus (Deutsche med. woch., *48*, p. 217, 1922).

Lœwi und Weselko. — Ueber den Kohlehydratumsatz des isolierten Herzens normaler u. diabetischer Tiere (Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., *158*, 155, 1914).

Macleod. — Insulin and Diabetes (Brit. Med. J., novembre 1922, p. 833).

Makaroff. — La question du diabète produit par l'adrénaline (Press. med., p. 434, 1908).

Marrassini. — Contrib. sperimentale allo studio della funzione dell'isole di Langerh (Riv. d. Sc. Nat. Pavia, 1907).

Mendelssohn (*Mlle*). — Etudes sur la glycémie à l'état normal et dans le diabète. Thèse Paris, 1918.

Von Mehring et Minkowski. — Diabetes mellitus nach Pankreas exstirpation (Centralblatt. f. innere Medizin, p. 393, 1889).

Meyer (J. de). — Recherches sur la signification et la valeur de la sécrétion interne du pancréas. Thèse Liège, 1910.

Minkowski. — Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas (Berl. Klin. Woch., 1892, n° 5).

— Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas (Arch. f. experim. Path. u. Pharm., *31*, p. 85, 1893).

Murlin and Kramer. — Pancreatic diabetes in the dog.

— I the influence of alkali and acid upou the glycosuria and hyperglycemia (J. Biol. chem., *27*, 481, 1916).

— The influence of pancreatic a. duod. extracts on the glycosuria a. the respiratory metabolism of depancreatized dogs (J. of biol. chem., *15*, p. 365, 1913).

— The influence of alkali on the respiratory metabolism after total and partial pancreatectomy (J. biol. chem., *27*, 517, 1916).

Murlin and Sweet. — Pancreatic diabetes in the dog.

— IV The influence of pylorus exclusion and of gastrectomy upon the effects of pancreatectomy (J. biol. chem., *28*, 261, 1916).

Nanking. — Thèse de Leyden, 1906 (Ref. in Central. f. inn. Med., n° 10, p. 258, 1907).

Paulesco. — Action de l'extrait pancréat. injecté dans le sang chez un animal diabétique (4 communications successives. Soc. Biol., *85*, II, p. 554, 1921).

— Archiv. intern. Physiol., *17*, p. 85, 1921.

Paulesco. — Traité de Physiologie médicale (Pancréas assimilateur), t. II, p. 321. Paris-Bucarest, 1921.

Pende. — Endocrinologia, 1re éd., 1916. Milan.

— Contr. alla fisiopatologia del pancreas con spec. riguardo agli isolotti di Langerhans (Policlin., *12*, 1905).

Pettenkofer u. Voit. — Ueber das Wesen der Zuckerharnruhr (Zeit f. biol., *3*, p. 380, 1867).

Pollak. — Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes (Arch. f. experim. Pathol., *61*, H. 2-3, 1909).

Rathery. — Le diabète In Manuel des maladies de la nutrition de Debove, Achard, Castaigne. Paris, 1912.

Rennie. — Ueber die physiol. Bedeut, der Langerhansschen Inseln im Pankreas (Centralblatt Physiol., *18*, 1904).

Rennie a. Fraser. — The islets of Lang. in relation to diabetes (Biochem. Journ., 2, 1907).

Richardière et Sicard. — Maladies de la nutrition, fascicule XII, 6e tirage. Paris, 1920 in Traité Méd. et Thér. de Gilbert et Carnot.

Rona et Wilenko. — Beobachtungen über Zuckerverbrauch des überlebenden Herzens (Bioch. Zeitsch., *59*, p. 172, 1913).
— Beiträge z. Frage der Glykolyse (Bioch. Zeitsch., *62*, p. 1, 1914).
Rosenberg. — Pankreas und Glykolyse. in Handbuch der Biochemie de Oppenheimer. Iéna, 1910, t. III, 1re p., p. 244.
— Innere Sekretion des Pankreas. in Handb. der Biochemie de Oppenheimer, vol. de supplément, p. 433.
Rouillard. — Etudes sur l'utilisation des sucres dans l'organisme. Thèse Paris, 1919.
Sandiford. — The effect of the subcutaneous injection of adrenalin chloride on the heat production, blood pressure and pulse rate in man (Amer. J. Physiol., *51*, 1920).
Sandmeyer. — Die Folgen der partiellen Pankreas exstirpation beim Hunde (Zeitsch. f. Biol., *31*, 1894).
Schäfer. — The endocrine Organs. Londres, 1916.
Schulze. — Bedeut. d. Langer. Ins. im Pankreas (Arch. mikroscop. Anat., *56*, p. 491, 1900).
Scott. — On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes (Amer. J. of Physiol., *29*, p. 306, 1911-1912).
Ssobolew. — Z. norm. u. pathol. morphol. d. inn. Sekretion d. Bauchspeicheldrüse (Virch. Archiv., *168*, p. 91, 1901).
Thoinot et Delamare. — Etude sur le pancréas diabétique (Arch. Méd. expér., XIX, p. 176, 1907).
Thompson. — Lettre adressée au British medical Journal, 11 nov. 1922, p. 948, à propos de la communication de Macleod.
Tournade et Chabrol. — Dissociation expérimentale des effets vasoconstricteurs et adrénalinosécréteurs de l'excitation splanchnique (Soc. Biol., 15 octobre 1921).
Underhill a. Kleiner. — Further experiments on the mechanism of salt glycosuria (J. Biol. chem., *4*, p. 395, 1908).
Vahlen. — Pankreas und intermediärer Stoffwechsel (Zentralb. f. Physiol., *22*, nº 7, 1908).
— Ueber die Einwirkung bisher unbekaunter Bestandteile des Pankreas auf den Zuckerabbau (Z. f. physiol. Chem., *50*, p. 194, 1909).
Vandeput. — Etudes sur la glycolyse (Arch. internat. Physiol., *9*, p. 292, 1910).
Vincent. — Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausfuhrungsgang. (Ergeb. d. Physiol., 9, 1910).
Wagner von Jauregg u. Bayer. — Lehrbuch der Organotherapie Leipzig, 1914 article « Pankreas » par Ehrmann, p. 253 article « Nebenniere », par Bayer, p. 311.
Waterman. — La sécrétion interne du pancréas (Arch. néerlandaises de physiol. de l'homme et des animaux, IV, p. 289, 1920).

Weichselbaum. — Ueber die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes Mellitus (Wien. Klin. Woch., 1911).

Weintraud u Laves. — Ueber den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreas exstirpation (Zeitsch. f. Physiol. Chem., *19*, p. 629, 1894).

— Ueber den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus (Zeit. f. Physiol. Chem, *19* p. 603, 1894).

Wilenko. — Zur Wirkung intravenœser Einspritzungen von konzentrierten Salz-und Zuckerlœsungen (Arch. f. exper. Path. u. Pharm., *66*, p. 143, 1911).

— Ueber den Einfluss des Adrenalins auf den respiratorischen quotienten u. die Wirkungsweise des Adrenalins (Bioch. Zeitsch., *42*, p. 44, 1912).

Yoneway u. Œrtel. — Bemerk. z. Pathologie der Zuckerharnruhr (Virchows Archiv., *171*, p. 547, 1903).

Zuelzer. — Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Verh. d. Kongress f. inn. Med, 24. Kongr. Wiesbaden, 1907.

— Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Vorl. Mitt. (Zs. f. experim. Path., 5, p. 307, 1908).

Zuelzer, Dohrn u. Marxer. — Neuere Untersuch. üb. den experim, Diabetes (Deutsche Med. Woch., 1908, n° 32).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9
§ 1. — Place occupée par les recherches opothérapiques dans l'histoire des études diabétiques depuis 1892 jusqu'à nos jours. 9
§ 2. — Origine de mes recherches. 12
CHAPITRE PREMIER. — Revue des procédés de recherche de la sécrétion interne du pancréas. 14
§ 1. — Recherche de cette sécrétion en dehors du pancréas. 15
§ 2. — Recherche de cette sécrétion dans le pancréas. 16
CHAPITRE II. — Revue des tests de l'activité antidiabétique. 23
CHAPITRE III. — Recherches personnelles 45
§ 1. — Organisation de la recherche 45
I. — Notions et hypothèses directrices 45
II. — Le test 49
III. — Le sujet d'expérience. 50
IV. — La pratique du test. 52
V. — L'extrait 56
§ 2. — Expériences 57
I. — Injection d'extrait au sujet normal (non diabétique) 58
II. — Injection d'extrait au diabétique. 62
III. — Ingestion de dextrose après injection d'extrait chez le diabétique. 70
IV. — Ingestion simultanée de dextrose et d'extrait chez le diabétique 78
V. — Résumé des expériences 81
CHAPITRE IV. — Critique de l'effet produit par mon extrait. 83
CHAPITRE V. — Essai de synthèse des connaissances acquises sur l'action antidiabétique des extraits pancréatiques 87
CHAPITRE VI. — Utilisation thérapeutique des extraits pancréatiques 90
CONCLUSIONS. 92
BIBLIOGRAPHIE. 94

Impr de la Faculté de médecine, 15, rue Racine, Paris. — 57 9423